

University of Groningen

Het boezemfibrilleeren en de chinidinetherapie

Brouwer, Anne

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1940

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Brouwer, A. (1940). *Het boezemfibrilleeren en de chinidinetherapie: een experimenteel onderzoek*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

HET BOEZEMFIBRILLEEREN EN DE CHINIDINETHERAPIE

**Een experimenteel onderzoek. Tevens een kritische
beschouwing over het wezen van het boezemfibrilleeren
aan de hand van de resultaten van dit onderzoek**

A. BROUWER

HET BOEZEMFIBRILLEEREN
EN DE CHINIDINETHERAPIE

STELLINGEN.

I.

Chinidinum purissimum heeft een goede antifibrilleerende werking.

II.

Het gravitol kan in het experiment het faradisch opgewekte boezemfibrilleeren niet voorkomen.

III.

De ventriculografie volgens de methode van VERJAAL is voor den neuroloog een belangrijke diagnostische aanwinst.

IV.

De habitueele abortus behandel men met progestine.

V.

Bij ernstig bloedverlies tengevolge van een gebarsten extra-uterine graviditeit is reïfusie van het in de buikholte uitgestorte bloed in het algemeen zeer aan te bevelen.

VI.

Nephrotische oedemen behandel men met groote dosis kalium-nitraat.

VII.

De klierkoorts van PFEIFFER diene men met reconvalescentensum te behandelen.

VIII.

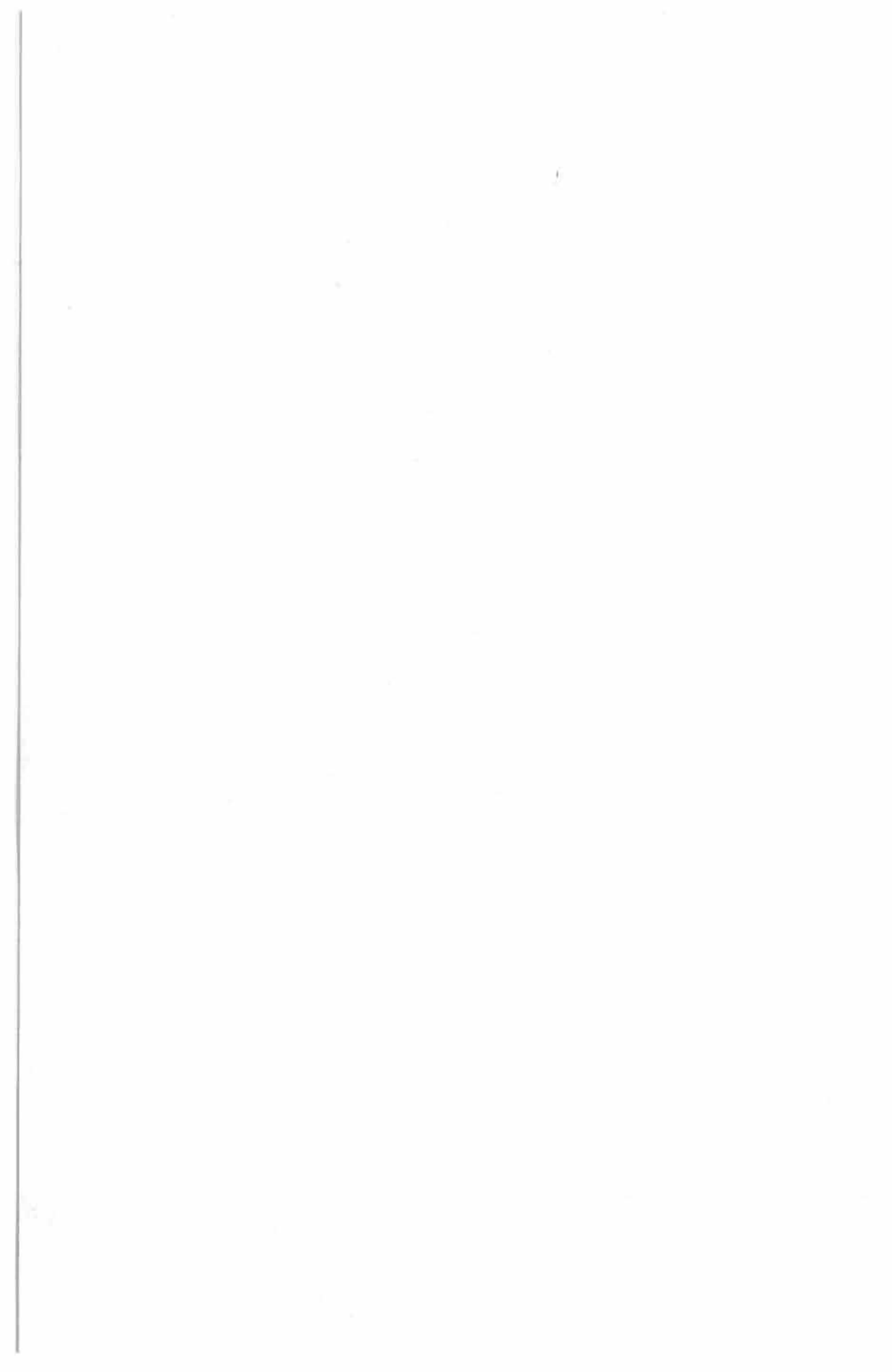
Bij de tubereuse sclerose make men schedelfoto's voor het opsporen van de „brain stones”.

IX.

Prostaat-carcinoom met retentie behandelde men met trans-urethrale resectie.

X.

Het trauma heeft als aetiologische factor voor het ontstaan van hersentumoren practisch geen beteekenis.



HET BOEZEMFIBRILLEEREN EN DE CHINIDINETHERAPIE

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK

TEVENS EEN CRITISCHE BESCHOUWING OVER HET
WEZEN VAN HET BOEZEMFIBRILLEEREN AAN DE
HAND VAN DE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN
DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR J. M. N. KAPTEYN, HOOGLEERAAR IN
DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP ZATERDAG 30 NOVEMBER
1940, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR PRECIES

DOOR

ANNE BROUWER

ARTS

GEBOREN TE TJALLEBERD

VAN GORCUM & COMP. N.V.
ASSEN

AAN MIJN OUDERS

Het verschijnen van dit proefschrift moge mij de gelegenheid bieden U Hoogleraren — Oud-Hoogleraren — Lectoren en Docenten der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten van de Groninger Universiteit, te danken voor Uw onderwijs.

Hooggeleerde DE BOER, Hooggeachte Promotor, U ben ik zeer veel dank verschuldigd. Het was voor mij een groot voorrecht in Uw laboratorium te hebben mogen werken.

Uw liefde voor de cardiologie, uw streng wetenschappelijk werken, uw critisch oordeel, was voor mij steeds een aansporing bij mijn studie.

Maar ook buiten het werk was U een steun voor mij, waarvoor ik U nooit dankbaar genoeg kan zijn.

Dat U mij de gelegenheid geboden hebt dit proefschrift te bewerken, daarvoor ben ik U zeer erkentelijk.

Allen, die mij hebben bijgestaan bij het samenstellen van dit werk betuig ik mijn hartelijken dank. Door de groote bereidwilligheid, waarmede KEIZER en JANSSEN mij steeds hielpen bij mijn proeven, waren ze tot een groote steun voor mij.

INHOUD.

VOORWOORD

INLEIDING	9
HOOFDSTUK I. Historisch overzicht	11
HOOFDSTUK II. Het boezemfibrilleeren	18
HOOFDSTUK III. De werking van Hydrochinine, Chinine, Hydrochinidine en chinidinum pur. op de frequentie en de duur van het refractair-stadium van het hart	29
HOOFDSTUK IV. Een onderzoek naar de werking van Chinine, Hydrochinine, Chinidine pur. en Hydrochinidine op het experimenteele boezemfibrilleeren.	47
SAMENVATTING	86
ZUSAMMENFASSUNG	89
SUMMARY	92
LITERATUUR	95

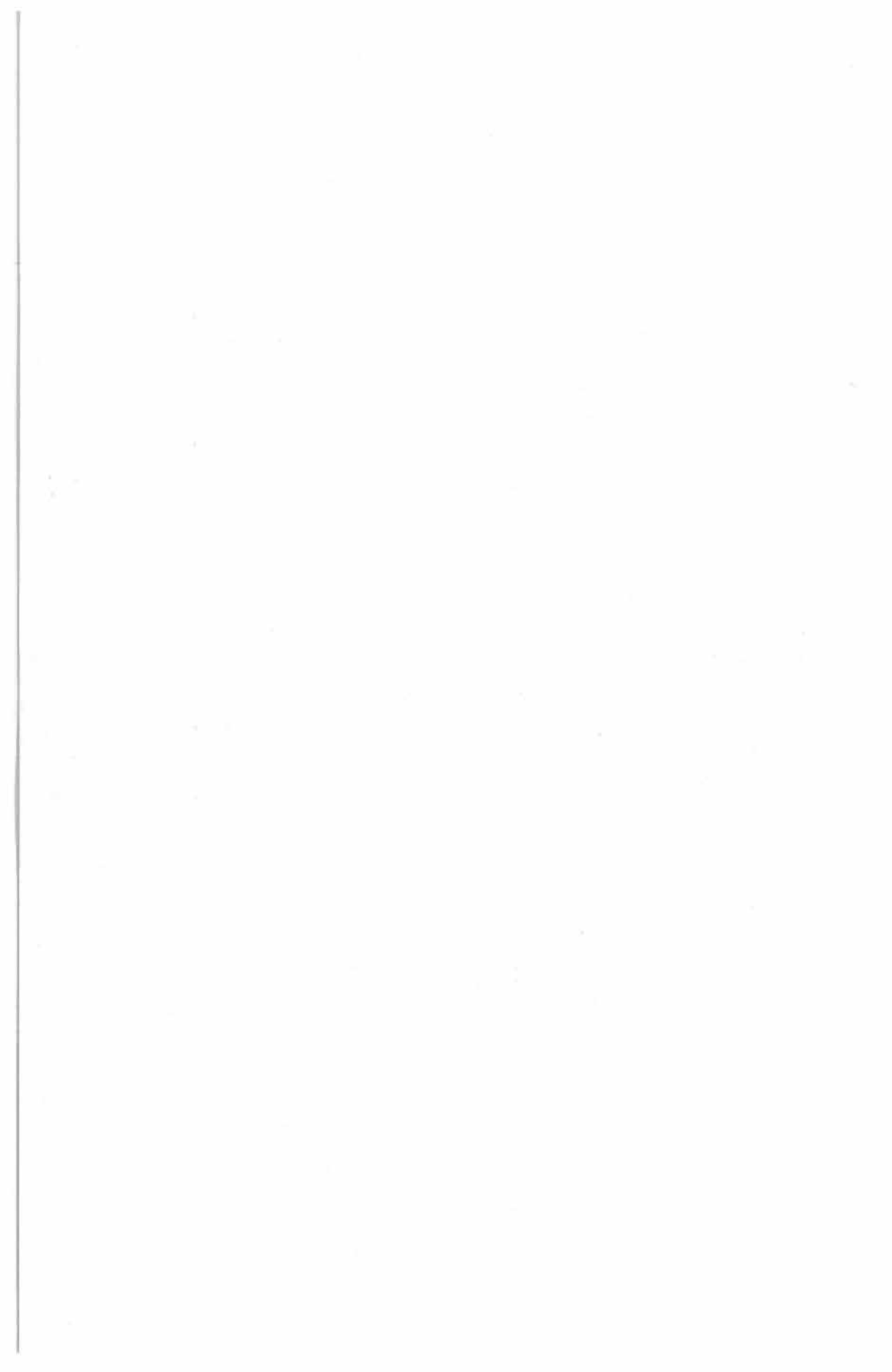
INLEIDING.

Herhaaldelijk zijn onderzoeken gedaan naar de anti-fibrilleerende werking van chinine en zijn derivaten. Een nieuw gezichtspunt meende men gevonden te hebben, toen HOLTKAMP en later SANCHES uit door hen genomen proeven concludeerden, dat misschien chinidine verdrongen zou worden door de hydroverbinding. Althans in 't experiment zouden hydrochinine en hydrochinidine een grooter antifibrilleerende werking hebben dan chinine resp. chinidine.

SANCHES vond voor chinidinum purissimum geen werking en schreef de werking der chinidine uit den handel toe aan de verontreiniging met hydrochinidine, welke er tot een percentage van twintig % in voorkomt.

Dit was voor mij aanleiding de werking van genoemde stoffen te onderzoeken en nogmaals hun antifibrilleerende werking te bepalen.

Het resultaat van dit onderzoek is verwerkt in dit proefschrift.



HOOFDSTUK I.

HISTORISCH OVERZICHT.

In 1919 schreven HECHT en ROTHBERGER, na een onderzoek omtrent de werking van chinine op 't boezemfibrilleeren:

„Es gibt noch manche Erscheinungen, welche eine eingehende Bearbeitung verdienen.”

Zij meenden, dat na injectie van chinine in een hoeveelheid van 20 mgr. per kg. gewicht, ongeveer dezelfde dosis als bij menschen gegeven wordt, de bewegingen van het boezemfibrilleeren, experimenteel bij honden opgewekt, langzamer werden, dat nafibrilleeren ook bij sterkere stroomen niet meer op te wekken was, en dat bij verhooging van de dosis ook bij voortduren der faradisatie van de boezems fibrilleeren niet of moeilijk was op te wekken. Experimenteel opgewekt nafibrilleeren was ook bij katten, na chinine moeilijker te verkrijgen. Zij vonden, dat een injectie van chinine tot vermindering van de frequentie leidde en vermeerdering van den geleidingstijd met een langeren duur van de kamersystole.

Zij schreven de werking van chinine toe aan een vermindering van de prikkelbaarheid.

In het experiment was dus een sterkere dan de bij menschen gebruikelijke dosis noodig, om het fibrilleeren te doen ophouden. Deze onderzoekingen waren 't gevolg van een ontdekking van WENCKEBACH in 1914, die toevallig vond, dat chinine werkzaam was bij boezemfibrilleeren.

Spoedig hierop verschenen, met wisselend resultaat, meerdere publicaties uit de kliniek over chinine.

FREY deelde in 1918 zijn vondst mede, dat een ander china-alcaloid, het chinidine, beter werkte. Vóór de ontdekking van WENCKEBACH had men bij boezemfibrilleeren het medicament digitalis tot zijn beschikking, een zeer waardevol middel. Het werkt bij deze aandoening echter alleen symptomatisch. Het geneest het boezemfibrilleeren niet. Betrouwbare medicamenten, die het fibrilleeren kunnen genezen, zijn van belang, daar volgens SEMARAU plm. 40% van den onregelmatigen pols veroorzaakt wordt door boezemfibrilleeren.

Over het fibrilleeren zegt FREY in zijn publicaties in 1921:

„Ook al zijn de stoornissen niet evident, er is toch steeds een vermindering van de reservekracht. Patientten met boezemfibrilleeren kunnen soms nog zwaar werk doen, maar 't hart is eerder „op”. Daarom moet men niet alleen de zwaktetoestand bestrijden, maar ook het fibrilleeren wegnemen.”

Het lag voor de hand, dat in 't experiment de werking van chinine op het boezemfibrilleeren werd nagegaan. Dit was mogelijk, nadat aangetoond was, dat het opgewekte fibrilleeren identiek was met het fibrilleeren uit de kliniek.

In 1850 had men reeds door rhythmische prikkelingen van het konijnenhart fibrilleeren opgewekt. In 1905—'06 toonden FRÉDÉRICQ, CUSHNY en EDMUNDS aan, dat de onregelmatige slag van de kamer, aanwezig bij het experimenteele boezemfibrilleeren, van hetzelfde karakter is als de pulsus irregularis perpetue uit de kliniek. ROTHBERGER en WINTERBERG, hebben dit in 1909 door middel van den snaargalvanometer bevestigd. Omtrent de werking van chinine op 't hart was men door de vele onderzoeken goed georiënteerd. Het was in 1820 aan PELLETIER en CAVENTOU gelukt kinine uit den kinabast te halen. Een uitgebreid onderzoek naar de werking van de chinine en het stereo-isomeer chinidine werd door SANTESSON verricht, die de resultaten in 1893 publiceerde. Vóór dien tijd waren er reeds publicaties verschenen van EULENBURG en SIMON, die het chinine een hartgift noemden. SCHLOCKOW en EULENBURG e.a. deden ook onderzoeken, doch een goed systematisch overzicht over de werking gaf eerst SANTESSON. Hij werkte met veel kleinere concentraties (1 : 10000 en 1 : 20000) dan de genoemde onderzoekers en vond een vermindering van het polsvolume en van de frequentie. Vaak geschiedde de af- en toeneming sprongsgewijs, terwijl ook wel groepvorming optrad. Chinidine werkte zwakker; hij drukte dit uit in de verhouding 3 : 5 of 1 : 2. Chinidine werd dan ook in de eerstvolgende jaren stiefmoederlijk behandeld. Bij sterkere concentraties beïnvloedde chinine het polsvolume meer dan chinidine, maar de frequentieafname was minder dan bij deze laatste stof.

SANTESSON beschouwde de werking als een hartspiergift. De werking, zoo redeneerde hij, zou kunnen berusten op:

- 1e prikkeling van de remmingsapparaten van het hart.
- 2e verzwakking van de motorische ganglia.
- 3e een direct aangrijpen op de spier.

Atropiniseerde hij eerst het hart, dan had het china-alkaloid een gelijke uitwerking, als wanneer het hart niet vooraf met atropine was behandeld, waaruit SANTESSON de conclusie trok, dat de werking niet berustte op prikkeling van het zenuwapparaat. Hij deed zijn proeven op het geïsoleerde kikkerhart.

KARL HEDBOM werkte met geïsoleerde zoogdierharten en gebruikte groote chininedoses (1 : 1000 tot 1 : 2000 deelen bloed). Dit veroorzaakte meestal reeds in het begin een vermindering van den pols en van het amplitudo tot het minimum, tot volledige verlamming. In 't begin werden de uitslagen ook vaak niet weinig verhoogd. Verder nam hij onregelmatigheden waar, groepvorming, dubbelslagen, frequentiesprongen. HEDBOM concludeerde hieruit tot een verlammende werking van het gift. De overeenkomst met de verschijnselen bij kikkerharten gevonden deden hem besluiten, dat het chinine in groote dosis ook bij 't zoogdierhart hoofdzakelijk de spiersubstantie aantast.

F. B. HOFMAN bestudeerde de werking van chinidine bij het zoogdierhart, na eerst een uitgebreid onderzoek gedaan te hebben naar den invloed van eenige anorganische zouten op de hartwerkzaamheid. In 1915 vatte HOFMAN de werking van chinine op het geïsoleerde zoogdierhart aldus samen:

1e afname van de contractiegrootte.

2e afname van de prikkelbaarheid.

3e afname van de frequentie.

Tevens toonde hij aan, dat deze werking reversibel was.

De werking van chinine zou volgens HOFMAN kunnen berusten op een vermindering van de prikkelbaarheid van de boezems.

Over chinidine deelde hij in 1920 mede: sterke vermindering van de boezemcontracties, weinig invloed op de slagfrequentie. Bovendien een sterke vermindering van de prikkelbaarheid, zoodat het tenslotte niet meer gelukte boezemfibrilleeren door middel van een sterken inductieslag op te wekken. Verder een vermindering van de contractiesterkte, die niet geheel reversibel was. De verklaring hiervoor werd gezocht in het oedemateus worden van den boezemwand.

Ook voor chinidine werd een primaire vermindering van de prikkelbaarheid van het hart aangenomen, terwijl het tevens een verlenging van het refractair stadium zou opleveren. HOFMAN nam aan, dat het fibrilleeren ontstond door een abnorme prikkeling.

In het experiment zou de elektrische prikkel een chemische verandering in 't weefsel te voorschijn roepen, die het fibrilleren zou opleveren. Doordat chinidine de prikkelbaarheid vermindert, zou deze chemische prikkel niet tot uiting komen.

FREY vergeleek deze experimentele uitkomsten van HOFMANS onderzoek bij het geïsoleerde zoogdierhart met wat hij in de kliniek zag. Daar vond hij ook geen verandering in het slagtempo. De extrasystolae werden zoowel door chinine als door chinidine, opgeheven. Verder vond FREY, dat wanneer de boezems een zekere frequentie overschrijden, de kamers in het gehalveerd rhythme slaan. Een daling van de boezemfrequentie leverde dan weer een stijging van de kamerfrequentie op, doordat elke boezemsystole door een kamersystole gevolgd wordt. Ditzelfde werd ook in 't dierexperiment gezien.

De onderzoekers COHN en LEVY sloten zich bij HOFMAN aan.

BODEN en NEUKIRCH vonden bij het geïsoleerde konijnenhart voor chinidine:

- 1e vermindering van de prikkelvorming, die zich uit in een bradycardie.
- 2e verminderde prikkelbaarheid, zoodat het hart daarna niet meer tot fibrilleren is aan te zetten.
- 3e vermindering van de contractiegrootte van de boezems en ventrikels.
- 4e een electieve beschadiging van het specifieke weefsel.
- 5e verwijding van de coronairvaten.

In 1922 verscheen een publicatie van DE BOER over de werking van chinine op 't kikkerhart in situ. Naast dilatatie van het hart, vermindering van de grootte van de systolen en van de frequentie, vond hij een verlenging van het refractairstadium. Hieruit verklaarde hij het halveeren van het rhythme en het omzetten ervan. Tevens voegde hij er aan toe, dat de metabole toestand van de hartspier slechter werd. Hij gaf een verklaring omtrent de werking van chinine bij het boezemfibrilleren.

ARRILLAGE en WALDORP vermelden, dat het therapeutisch effect van chinidine toe te schrijven is aan een vermindering van de prikkelbaarheid en een verlenging van het refractair stadium.

Ook LEWIS en zijn medewerkers gaven in dezen tijd een theorie over de werking bij het fibrilleren, waarover straks gesproken zal worden.

BOEKELMAN vond een vermindering van de frequentie zoowel van de voorkamers als van de kamers, door chinidine op 't geïsoleerde konijnenhart en een vermindering van de contractiegrootte, meer voor de kamers dan voor de boezems. In 't begin was er een geringe vergroting van de contractie en verminderde prikkelbaarheid. Wekte hij door permanent faradiseeren boezemfibrilleeren op, dan werden onder den invloed van chinidine, nog voordat het boezemfibrilleeren ophield, de kamerslagen vertraagd. De vermindering van de frequentie werd door FREY niet in de kliniek waargenomen. Dit werd toegeschreven aan een te geringe dosis.

FREUDENBERGER zag in de kliniek na 1—1.5 gram chinidine na 1 uur ook een frequentievermindering.

FRIEDRICH PELS LEUSDEN (1926) gebruikte, in tegenstelling met de meeste vorige onderzoekers, bij zijn proeven op het geïsoleerde kikkerhart een veel kleinere dosis. De resultaten van deze proeven waren, dat bij een concentratie van 1 op 10 miljoen een tonusverhooging en vermeerdering van de polsgrootte ontstond, terwijl de frequentie van den hartslag eerst gelijk bleef, doch daarna *langzaam verminderde*. Bij een slecht werkend of onregelmatig kloppend hart trad een verbetering van de hartactie en regulatie van het rythme op. Werd onder den invloed van de chinine het rythme gehalveerd, dan had dit tengevolge een gelijktijdige vermeerdering van het slagvolume.

JUNKMAN vond voor chinine en chinidine een verminderde prikkelbaarheid, sterke frequentievermindering, verlenging zoowel van de latentie als van het refractair stadium, verlangzaming van de prikkelgeleiding.

SANTESSON verklaarde de groepvorming en halveering door een zuivere hartspierwerking.

PELS LEUSDEN gaat hiermee niet accoord en neemt met H. STRAUB een verzwakking van de prikkelgeleiding in den bundel aan.

In 1930 deelde OKAMOTO de resultaten van zijn onderzoekingen mede over de werking van chinine, chinidine en de acetyl-lichamen op 't boezemfibrilleeren. Bij het geïsoleerde kikkerhart vond hij voor deze stoffen een verminderde werking voor het kamerfibrilleeren. Er moest een steeds sterker stroom gebruikt worden om fibrilleeren op te wekken, totdat dit in 't geheel niet meer mogelijk was. De acethylchinidine werkte beter dan de chinidine. Ook bij proeven op 't konijnenhart in situ werkte acetylchinidine sterker

dan chinidine en dit weer beter dan chinine. Met een $\frac{1}{2}$ cc. 1% oplossing van chinidine werd nafibrilleeren direct opgeheven.

In 1936 verscheen een dissertatie van SANCHES. Verschillende alkaloiden waren door hem o.a. onderzocht op hun uitwerking opzichte van hartwoelen, faradisch opgewekt. Hydrochinine, Epichinine, Hydrochinine en Apochinine beïnvloedden de fibrilleeren, terwijl chinidine zooals deze in den handel gebracht wordt een geringe uitwerking had. Het chinidinum purissimum bleek geen invloed te hebben. De invloed van chinidine uit den handel werd toegeschreven aan de hydrochinidine, die in een percentage van 20 erin voorkomt.

Over de hydroverbindingen was nog weinig geëxperimenteerd.

LEWIS had deze onderzocht en gevonden dat het sterker werkte dan chinidine. In 1881 werd hydrochinidine ontdekt door FORST en BOEHRINGEN, in het volgende jaar, in 1882 hydrochinine door HESS.

In de literatuur over deze hydroverbindingen zijn verder alleen gegevens te vinden over hun uitwerking bij malaria en hun toxiciteit ten opzichte van chinine respectievelijk chinidine.

Korten tijd voor SANCHES kwam ook HOLTKAMP tot de ontdekking, dat de hydroverbindingen een betere antifibrilleerende werking hadden. Deze trok de conclusie, dat het geringe succes van WENCKEBACH bij zijn genezing van de arhythmia perpetua te zoeken was in het geringe en wisselende percentage Hydrochinine in de chinine (8%) en dat de chinidine beter werkte door de aanwezigheid van 20% hydrochinidine. In zijn proefschrift, waarin HOLTKAMP de uitwerking van 21 verschillende alkaloiden op het experimenteele boezemfibrilleeren beschrijft, constateert hij, dat naast hydrochinine en hydrochinidine ook cinchonidine een zeer goede antifibrilleerende eigenschap heeft, terwijl 't chinidinum purissimum deze eigenschap in geringe mate bezit.

SANCHES vond, dat deze laatstestof in het geheel geen invloed had.

Daar de antifibrilleerende werking van chinine toe te schrijven is aan verlenging van het refractair stadium (DE BOER—LEWIS), leek het mij wenschelijk, een onderzoek in te stellen naar de mate van deze verlenging door chinine, chinidine, hydrochinine en hydrochinidine, de gevonden waarden met elkaar te vergelijken en daarna nogmaals den invloed op het boezemfibrilleeren te onderzoeken. De eerste uitkomsten zijn door DE BOER en mij toen ter tijd

gepubliceerd. Wij konden echter de bevindingen van HOLTkamp en SANCHES, wat betreft de werking van de vier genoemde stoffen op het fibrilleeren niet bevestigen.

SIEMELINK, die daarna ook de verschillende stoffen op het menteele boezemfibrilleeren onderzocht, kon zich niet overtuigen van de chinine en chinidine en hunne hydroverbindingen geheel bij ons aansluiten.

In een later verschenen publicatie vermeldde VAN DONGEN en SANCHES onderzoeken van chininederivaten bij katten en konijnen. Het resultaat was, dat chinidinum purissimum en apochinine geen invloed hadden op de resistentie tegen electrische prikkelingen, maar dat Hydrochinine, Hydrochinidine, epichinine deze verhoogden. Alle chininederivaten met uitzondering van chinidinum purissimum verlengden de refractaire periode in de boezems en tevens de geleidingstijd.

HOOFDSTUK II.

HET BOEZEMFIBRILLEEREN.

De theorieën over het boezemfibrilleeren, die nu nog aanhangers hebben en die becritiseerd worden, kunnen we in twee groepen onderscheiden. Het zijn eenerzijds de theorieën van de prikkelvorming, anderzijds die, waarbij men circuleerende contractiegolven aanneemt.

Tot de eerste groep is te rekenen de theorie van ENGELMANN—WINTERBERG van de „multiple prikkelvorming” met als aanhangers HERING, HABERLANDT, TH. LEWIS, KISCH. De andere theorie van deze groep is die van de tachysystolie van ROTHBERGER en WINTERBERG. Deze heeft verder geen aanhangers. Tot de groep van de circuleerende contractiegolven behooren de theorie der „multiple circus excitations” van GAREY en MINES, de theorie van DE BOER en die van LEWIS.

Voor deze waren er wel andere theorieën over het fibrilleeren, maar die hebben hun beteekenis verloren. Men vindt ze in overzichten in de literatuur beschreven en zij zullen hier niet worden aangehaald.

De theorie van de multiple prikkelvorming.

Evenals van de andere theorieën zullen hiervan alleen de principieele punten aangehaald worden, en niet al die onderzoekingen vermeld worden, die aanleiding gegeven hebben tot het opstellen ervan.

ENGELMANN en WINTERBERG zeggen, dat gedurende het fibrilleeren door polytope prikkelvorming in een hartafdeeling verschillende contractiehaarden ontstaan, die door zônen van minder geleidingsvermogen gescheiden zijn. Ze vonden voor deze theorie steun in de gecombineerde vagus-acceleransprikkeling. Tengevolge van de acceleransprikkeling zou de prikkelvorming begunstigd worden, en zouden op deze manier contractiehaarden ontstaan. De vaguswerking zou tot gevolg hebben, dat er zônen met slecht geleidingsvermogen ontstonden, waardoor de contractiehaarden gescheiden zouden worden.

HABERLANDT als aanhanger van de theorie der multiple prikkelvorming dacht, dat deze contractiehaarden in de A-V-verbinding aanwezig waren.

ROTHBERGER en WINTERBERG, eerst aanhangers van deze theorie, meenden deze te moeten verlaten en gingen over tot opstellen van een nieuwe theorie en wel op grond van het volgende:

In differentiaal-electrogrammen, gedurende het boezemfibrilleeren opgenomen, vonden ze wel wisselende electriche uitslagen, welke verschillende prikkelpunten aannemelijk maakten, maar vaker vonden ze, dat de uitslagen alle volkomen gelijk waren en meenden daarom hun theorie niet meer te kunnen handhaven; ze namen één heterotoop punt aan, één enkele tachycardie.

Ook het feit, dat door gelijktijdige aanwending van prikkels op verschillende plaatsen een krachtige systole ontstond, zou tegen de theorie van de multiple prikkelvorming pleiten. Want hoe zouden we ons nu hier de zône van verminderde geleidbaarheid moeten voorstellen tusschen de contractiehaarden?

ROTHBERGER en WINTERBERG beschouwden een sterke verkorting van het refractair-stadium, waardoor een maximaal aantal contracties mogelijk was, als oorzaak van het fibrilleeren. Vagus-prikkeling deed fladderen overgaan in snel fibrilleeren. Er was een sterke vermeerdering van de frequentie. Dit als gevolg van de verkorting van het refractairstadium, dat als uiteindelijke oorzaak voor fibrilleeren werd aangenomen. Deze theorie van de tachysystolie met een frequentie van 3000—3500 per minuut, waarop de boezems zouden reageeren in hetzelfde tempo met gecoördineerde systolen, was moeilijk aan te nemen, en vond dan ook geen aanhangers. Trouwens ROTHBERGER zelf gelooft nu meer aan circuleerende contractiegolven.

HABERLANDT nam als plaats van de multiple prikkelvorming de A-V-verbindingssystemen aan. Afsluiting van een of meer takken van de coronairarterien had tot gevolg een directe of indirecte prikkeling van de A-V-bundel. Wanneer de bundel verwond werd, als bij de hartsteek van KRONECKER, dan ging ze over tot het uitzenden van rhythmische prikkels in een versneld tempo. Doch HOFMAN, die ook onderzoekingen in deze richting deed, bestrijdt deze opvatting en schrijft het optreden van het fibrilleeren toe aan een verwonding van de bundel van His.

Voor het optreden van fibrilleeren door verwonding als gevolg

van afsluiting — zegt HABERLANDT — moet een bepaald gedeelte getroffen zijn en wel de bundel van His. DE BOER zegt hiervan: HABERLANDT kon geen fibrilleeren krijgen door een geïsoleerde prikkeling van de bundel van His. DE BOER daarentegen slaagde erin bij het ontbloede kikkerhart door middel van een inductie-prikkel aan de punt, waarin de bundel van His toch niet aanwezig is, fibrilleeren te verkrijgen.

Tegen de theorie van ROTHBERGER en WINTERBERG zijn verschillende bezwaren te berde gebracht.

KISCH vond, dat hij, wanneer hij van twee plaatsen van een fibrilleerende kamer naar twee snaargalvanometers afleidde, niet iso-rhythmische curven kreeg.

Dit pleit tegen de theorie van ROTHBERGER en WINTERBERG, maar is een bewijs voor die theorieën, die een niet gecoördineerde beweging bij 't fibrilleeren aannemen.

LEWIS bestrijdt de theorie als volgt: In de experimenteele curven is de duur van een boezemgolf langer als volgens hun theorie zou kunnen zijn.

DE BOER heeft er op gewezen, dat niet aan te nemen is, dat bij fibrilleeren de hartafdeeling gecoördineerde systolen in de frequentie van 3500 in de minuut zou voortbrengen.

Ook zegt DE BOER, dat ROTHBERGER en WINTERBERG niet hebben aangetoond, dat gedurende elken electrischen en mechanischen uitslag de geheele boezemspier contraheert. Zoolang dit niet bewezen is, mist de theorie elken grond.

DE BOER heeft nog meer feiten bijgebracht, zoowel tegen de theorie van de multiple prikkelvorming als tegen die van de tachysystolie.

Ertegen pleit volgens hem, dat hij bij het ontbloede kikkerhart fibrilleeren kon verkrijgen, als een physiologische prikkel, na een extrasystole van de boezems of na verwarmen van de sinus-venosus, de kamer direct na afloop van het refractair-stadium bereikte, of wel een prikkel op de kamerspier van het ontbloede hart werd aangebracht, ook direct na afloop van het refractair-stadium. DE BOER wekte tevens fibrilleeren op door faradiseering van een hartootje. Hij kon dit doen ophouden door het andere hartootje te faradiseeren. Dit is niet te verklaren met de theorie van de multiple prikkelvorming. Hoe konden toch de centra, die dan in het eerste oortje gezeteld moesten zijn, geremd worden door de prikkeling van het andere hartootje?

Tot de theorieën, waarin voor 't eerst gesproken wordt over de circuleerende contractiegolven behoort die van GARREY en MINES. (de „multiple circus excitations”).

In een fibrilleerende hartafdeeling zouden vele circuleerende contractiegolven naast elkaar bestaan, gescheiden door een blok. GARREY bewees, dat het fibrilleeren niet onderhouden wordt van de plaats uit, waar het opgewekt is, dat het fibrilleeren zich niet voortplant langs een smal spierbruggetje en dat het fibrilleeren van de boezems moeilijk langs de smalle bundel van HIS naar de kamers kon gaan.

MINES dacht, dat de contractiegolf bij het kikkerhart zich van de eene hartafdeeling naar de andere voortplant om daarna weer langs een ander gedeelte van de A-V-verbinding naar het eerste gedeelte te gaan. Het plotseling optreden van de postundulatoire pauze voor de geheele hartafdeeling, zegt DE BOER, is een argument tegen de theorie van de multiple circus excitations. Men kan zich namelijk moeilijk indenken, dat alles plotseling op zou houden, evenmin dat alles tegelijk zou beginnen. De overgangen van fibrilleeren naar fladderen en naar „gehäuften extra-systolen” en omgekeerd, die toch zoo vaak in het experiment worden waargenomen, laten zich niet met deze theorie verklaren, terwijl de theorie ook niets over hun wezen zegt.

DE BOER nam aan, dat bij het fibrilleeren één contractiegolf circuleert. GARREY gaat ermee accoord, dat in de electrogrammen van DE BOER bij het kikkerhart één contractiegolf circuleert, maar voor grootere hartafdeelingen houdt hij aan zijn theorie vast.

In de theorie van LEWIS wordt ook één contractiegolf aangenomen. De theorie van DE BOER zegt, dat gedurende het fibrilleeren de golf in één richting hortend en stootend door de hartafdeeling gaat, bij zijn uitgangspunt terugkomt en weer gaat circuleeren. De grondgedachte hierbij was, dat zoolang de contractietoestand van een gedeelte voortduurt, de golf in staat is zich over een ander gedeelte voort te planten.

De contractietoestand duurt voor de hartspier veel langer dan voor een skeletspier. Was het volgende aangrenzende deel van de kamerspier refractair dan kon dat prikkelbaar worden en de golf verder gaan. Tot deze gedachte kwam DE BOER door zijn proeven over de gefractioneerde systolen (vgl. zijn literatuur).

Zoolang een volgend gedeelte refractair blijft, is de geheele kamer-

spier refractair. Zoo is gedurende elken omloop de refractaire ring intermitteerend gesloten en geopend. De omloop van zulk een golf is van betrekkelijk langen duur. Het begin behoeft dan niet meer refractair te zijn en de golf kan weer rondloopen.

De voorwaarden, waaronder het fibrilleeren kan optreden zijn deze: een prikkel moet de spier treffen direct na afloop van het refractairstadium en de metabole toestand van de betreffende hartafdeeling moet tot een bepaalde graad verslechterd zijn, dus een zekere voorbeschiktheid moet aanwezig zijn. DE BOER heeft verder aangegeven, wat hij verstaat onder den metabole toestand, en wat bedoeld wordt met een bepaalden graad.

Een andere voorwaarde voor het optreden van boezemfibrilleeren is de verlangzaamde prikkelleiding. Over de oorzaken van het fibrilleeren bij de mensch zegt DE BOER het volgende. De impulsen van den knoop van Keith-Flavert uitgaand kunnen door verschillende oorzaken versneld zijn. Er kan nu een impuls de boezems of de kamers onmiddellijk na afloop van het refractair-stadium bereiken. De metabole toestand van de spier moet tot een bepaalden graad verslechterd zijn. Dit kan b.v. bij de ziekte van Basedow. Ook kan de toestand van de hartafdeeling door verschillende andere oorzaken slecht zijn, waardoor ook de metabole toestand slecht is, wat weer het gevolg heeft een verlenging van het refractair-stadium. Nu kan het niet eens een sterke versnelling van de hartsystolen op te treden, maar kan bij een geringe versnelling een impuls de hartafdeeling onmiddellijk na afloop van het refractair-stadium treffen. Bij degeneratie van de hartspier, of bij arterio-sclerose van de coronairvaten kan zulks plaats vinden. De metabole toestand wordt door DE BOER als volgt geformuleerd:

Wordt de toestand van de spier slechter, dan ontstaat een vermindering van de contractiliteit en een verlenging van het refractair-stadium. Een maat voor den metabole toestand vindt hij in de verhouding tusschen den duur van het refractair-stadium en den duur van een sinusperiode. Voor het optreden van fibrilleeren is noodig een verkorting van het refractair-stadium, doch die heeft alleen beteekenis op het moment van het ontstaan van het fibrilleeren. Eerst moet de metabole toestand van de spier verslechterd zijn. Nu komt de prikkel. De duur van het refractair-stadium van de ontstane extrasystole is verkort. Het verschil tusschen fibrilleeren en fladderen bestaat volgens DE BOER hierin, dat bij dit laatste de golf

circuleeren gaat volgens een niet onderbroken lijn en niet in etappen, zooals bij fibrilleeren. Bij fladderen doorloopt de golf langzaam de kamer en herhaalt steeds dezen omgang. Bij overgaan in fibrilleeren neemt de frequentie toe. Er komen nu ook meerdere electrogram-uitslagen gedurende een omloop voor, omdat de rondgang in étappen is uiteengevallen. Gedurende elke étape ontstaat één uitslag.

Bij het boezemfibrilleeren ontstaat een onregelmatig slagtempo van de kamer, de arhythmia perpetua: deze ontstaat daardoor, dat de contractiegolf op ongeregelde tijdstippen de bundel van His treft. Tot het bovenstaande kwam DE BOER door de volgende nenten.

Bij het ontbloede kikkerhart kon door een electrischen prikkel, of door een physiologischen impuls de kamer treffend, direct na afloop van het refractair-stadium fibrilleeren verkrijgen. Bereikte deze de kamer later na afloop van het refractair stadium, dan ontstond een extrasystole. Door het ontbloeden was het hart in een bepaalden metabole toestand geraakt. Was deze nog niet zóó slecht, dan zag DE BOER een gefractioneerde systole optreden. Even daarna was fibrilleeren op te wekken. Wordt de metabole toestand nog slechter, wat ook inhoudt een verdere verlenging van het refractair-stadium dan ontstond slechts een partieele systole. De contractiegolf kan dan na één étape niet verder doorgaan, omdat de kamer nog refractair was. Is de metabole toestand goed, dan kan de contractiegolf zich gelijkmatig naar alle richtingen uitbreiden.

Het gelukte aan DE BOER op de volgende wijze, om door een physiologischen prikkel fibrilleeren te verkrijgen. Aan de boezems van een ontbloed kikkerhart werd een extra-prikkel toegediend door een inductieslag, die gevolgd werd door een ventrikelsystole. De postcompensatorische systole, die volgde op de compensatoire pauze is grooter en daardoor duurt het refractair stadium langer. Nu werd aan de boezems een tweede inductieslag gegeven, de prikkel van deze golf bereikte de kamer direct na afloop van het refractair-stadium en zoo kon fibrilleeren ontstaan. Dit fibrilleeren werd eerst gevolgd door een pauze, daarna door een groote kamersystole. De nu volgende sinusimpuls bereikte de kamer onmiddellijk na afloop van het refractair-stadium en er ontstond kamerfibrilleeren, dus onder den invloed van een physiologischen impuls. Volgens DE BOER pleit dit experiment tegen de theorie van de multiple prikkelvorming. Het is dan ook

met die theorie niet te verklaren. In den laatsten tijd gaf DE BOER nog een bewijs voor zijn theorie. Hij wekte fibrilleeren op bij katten door faradisatie van één hartoor. Dit was stop te zetten door vervolgens het andere hartoor te faradiseeren. De verklaring luidde als volgt: Door de tweede faradisatie botsen de golven, door deze prikkeling ontstaan, op de circuleerende contractiegolven van het fibrilleeren van de eerste en ze blusschen elkaar uit.

Critiek op DE BOERS gedachte kwam o.a. van ROTHBERGER, WINTERBERG, SCHERF, LEWIS e.a. Bezwaar werd gemaakt tegen de grondgedachte van de theorie n.l. dat een zich in contractie bevindend deel van de spier prikkels zou uitzenden. Wanneer de contractie van de spierbundels ook niet iets later zijner richting kunnen voortplanten? Verder werd opgemerkt, dat het ringexperiment zou bewijzen, dat de contractiegolf nergens zou blijven staan en dat wanneer eenmaal een prikkel afgewezen was deze niet meer aangeboden werd. In 't ringexperiment van MAYER zou de contractiegolf niet één richting kunnen uitgaan, als de opvatting van DE BOER juist was, dat gedurende elk moment van den contractietoestand de golf verder kan gaan.

DE BOER beantwoordt deze bezwaren met erop te wijzen, dat in het ringexperiment van MAYER bij de electrode een klem aangelegd was, zoodat de golf zich in één richting moest voortplanten en dat, wanneer de golf bijna rond geweest was, de barrière opgeheven werd. Verder vestigt DE BOER er de aandacht op, dat een contractiegolf niet op een afgelegden weg kan terug keeren. Het achterliggende stuk is refractair. Ook leverde hij het bewijs, dat bij de kamer van een kikkerhart het refractair stadium voor verschillende gebieden van ongelijken duur is. Met het oog kon worden waargenomen, dat er na vergiftiging o.a. met digitalis een alternans kon optreden. De kamerpunt contracteerde dan niet. Ook de electrogrammen lieten zulks zien. Een andere waarneming, die DE BOER deed, betrof de gefractioneerde kamersystolen. Als dan een gedeelte van de kamer een tijdje in contractie was geweest, ging de golf verder over dat gedeelte, dat even te voren nog refractair was. Een schroefvormige beweging van de golf door de kamer was waar te nemen. Ook ik heb vaak een dergelijke waarneming kunnen doen. Experimenteel toonde DE BOER aan, dat een contractiegolf kan blijven stilstaan en zich weer voortplanten. Dat een contractiegolf zich kan voortplanten

gedurende den geheelen duur van die contractie bleek uit het volgende: Hij bracht een snede aan dwars over de kamer, zoodat de basis en de apex met elkaar verbonden waren door een smal spierbruggetje. Uit een reeks curven bleek nu, dat op verschillende tijdstippen van de basiscontractie de contractiegolf zich langs het spierbruggetje naar de punt kon voortplanten.

Een andere uitlegging was, dat de golf eerst heelemaal niet, dan langzaam, en tenslotte wél door de brug geleid wordt.

WINTERBERG en WENCKEBACH zeggen, dat DE BOER op deze verklaring niet ingaat, doch DE BOER heeft juist aangetoond aan de hand van electrogrammen, dat de voortplantingssnelheid van de contractiegolf hier niet het bepalende moment is. Immers in de electrogrammen vindt men hieromtrent geen enkele aanwijzing.

WINTERBERG vraagt: komen de bekende verschijnselen overeen met DE BOERS theorie? Volgens DE BOER kunnen de verschillende fracties van den omloop onder elkaar ongelijke electrogramuitslagen hebben. De golf circuleert immers elken keer op een andere manier en het geactiveerde spiergebied wisselt steeds.

ROTHBERGER, WINTERBERG, LEWIS hebben electrogrammen, waarvan de oscillaties uniform zijn en in regelmatige intervallen elkaar opvolgen, zoodat de brokstukken, waarin de contractiegolf uit elkaar zou vallen, dezelfde uitbreiding en hetzelfde refractairstadium zouden moeten hebben.

DE BOER zou dit niet erkennen, en zich alleen bepalen tot de niet iso-rhythmische curven. Niet iso-rhythmische curven publiceerde vooral KISCH, die aantoonde, dat bij fibrilleeren ongecoördineerde contracties voorkomen. ROTHBERGER, WINTERBERG en LEWIS, vonden deze ook wel. WENCKEBACH zegt, dat al de uitslagen nu ongelijk moeten zijn. Doch zoo is het niet geheel. Dergelijke uitslagen gedurende 't fibrilleeren zijn door het etappengewijs circuleeren goed te verklaren, behoeven echter niet geëischt te worden. Ze kunnen ook gelijk zijn, als b.v. in het experiment de contractiegolf telkens even groote apex- en basisgedeelten tot contractie brengt. Dit is niet zoo vaak het geval.

Verder dient te worden opgemerkt, dat het wisselen van de afgelegde baan in alle theorieën aangenomen wordt, en dus niets specifiefs is, maar dat er ook een groote regelmaat kan voorkomen.

In de vierde plaats heeft men, als principieele kwestie in de theorie, critiek geoefend op DE BOERS opvatting over den metabole toestand.

WINTERBERG en WENCKEBACH zeggen in hun boek: Volgens DE BOER moet de metabole toestand niet te goed en niet te slecht zijn. Hier zouden, volgens hen, twee dingen niet uit elkaar gehouden worden:

1. de algemeene voedingstoestand.
2. de door elke systole te voorschijn geroepen stofwisselingsveranderingen ook bij goed-gevoede harten.

De van de energieomzetting afhankelijke stoornissen van de spierfunctie kunnen misschien bij het ontstaan van de golfbeweging een rol spelen, dus voor het optreden van fladderen en fibrilleeren. De metabole toestand kan niet meer beteekenen een algemeene voedingstoestand. Hoe echter DE BOER den metabole toestand geformuleerd heeft, is boven reeds uiteengezet.

ROTHBERGER schreef: hoe kan men van verslechtering van den metabole toestand spreken, als door opwinding of inspanning fibrilleeren optreedt? Doch ROTHBERGER vergeet, dat er twee voorwaarden zijn en wel: 1. de slechte metabole toestand, 2. de impuls moet de spier onmiddellijk na het refractair-stadium treffen. Dit gebeurt nu bij hartversnelling.

HABERLANDT heeft tegen DE BOER aangevoerd, dat ook na een laten prikkel, of voor het faradiseeren bij een met bloed doorstroomd hart soms fibrilleeren kan ontstaan.

DE BOER antwoordde hierop: HABERLANDT weet niet, wanneer het refractair-stadium eindigt, terwijl het tweede argument niet in verband staat met de theorie.

Volgens de theorie van LEWIS over de circuleerende contractiegolf is er een centrale circuleerende contractiegolf, die centrifugale golven uitzendt.

De centrale golf zou niet circuleeren om den sinus of om het punt van prikkeling, maar om de vena cava. LEWIS zegt dat de kringbeweging afhankelijk is van 1e. de lengte van de baan. 2e. de snelheid van voortgeleiding en 3e. den duur van het refractair stadium. Er is voortgang, wanneer de „gap” voor de golf niet meer refractair is. Er is geen voortgang bij verlengde refractairperiode of bij versnelde geleiding.

Een verkorting van het refractair-stadium geeft versnelling van de contractiegolf, de baan van de golf zou kleiner worden. Hij verklaart veel uit prikkeling van de vagus, zoo o.a. de veranderingen, die bij fladderen kunnen ontstaan.

Het fladderen kan door vagusprikkeling versneld en in fibrilleeren omgezet worden, of tot een normaal slagtempo worden teruggebracht. Dus, het effect kan wel zeer verschillend zijn.

LEWIS gebruikte twee methoden om de bewegingen aan te toonen. Ten eerste probeerde hij den weg van de prikkelgolf te bepalen; ten tweede gebruikte hij een indirecte methode, die berustte op de berekening van de rotatie van de electrische as gedurende een hartperiode.

Bij fladderen zou er een regelmatig verloop zijn. Dat de golf steeds weer op dezelfde baan terug keerde, concludeerde LEWIS uit de draaiing van de electrische as van 360° gedurende elke fladderperiode. Bij fibrilleeren is er een onregelmatig verloop en een hogere frequentie dan bij fladderen. LEWIS schrijft dit toe aan locale blokkaden, waarop de voortschrijdende contractiegolf stoot, waardoor zij tot uitwijken gedwongen wordt.

Er zijn verschillende bezwaren tegen deze theorie ingebracht.

DE BOER valt de methode van werken van LEWIS aan. Hij twijfelt er aan, dat door een locale afleiding alleen locale veranderingen geregistreerd worden.

Niet de richting van de contractiegolf bepaalt den uitslag, maar de toestandsverandering bij één van de beide polen. Daarom zegt DE BOER, dat door LEWIS niet is bewezen, dat de golf op een smalle baan circuleert.

Wel zijn door LEWIS en zijn medewerkers vele onderzoeken hierover gedaan.

Verder becritiseert DE BOER de theorie. Waarom blijft de golf op een smalle baan, en vanwaar de wisseling van den kringloop bij het fibrilleeren, en niet bij fladderen, als toch hier de toestand van de spier beter is en de golf meer gelgenheid heeft zich buiten de baan voort te planten? Het is physiologisch niet denkbaar, dat een golf zich langs een smalle baan om de boezems voortplant. Verder zou er in de stroomcurven niets van de centrifugale contractiegolven te zien zijn. Toch moeten deze golven groot zijn, daar LEWIS immers in verband met de frequentie een kleine „circus movement” aanneemt.

Hoe is met deze theorie te verklaren, dat DE BOER door één prikkel fibrilleeren kon krijgen? Het zou wel toevallig zijn, als de prikkel-electrode altijd op de ringbaan terecht kwam.

ROTHBERGER zegt, dat de cirkelbeweging, ook voor het fladderen,

maar in één geval is nagegaan en dat ook het directe vaststellen van de cirkelbeweging door een 360° draaiende elektrische as niet bewijzend is.

Verder heeft ROTHBERGER er bezwaar tegen dat men aanneemt, dat de golf naar haar uitgangspunt terugkeert en in haar baan blijft, terwijl het anatomisch substraat om de vene geen gesloten ring is, en in open verbinding staat met de rest van de boezems, zoodat dus voor de golf de weg naar alle kanten openstaat.

Ook trok ROTHBERGER in twijfel de juistheid der verklaring, gegeven voor de verandering van fladderen in fibrilleeren door vagusprikkeling. Hij kan moeilijk aannemen, dat de dikwijls hoge stijging in de frequentie, vaak tot het meervoudige, te verklaren is door de grootere snelheid van de golf.

DE BOER kan zich ook niet indenken, dat de centrale golf dergelijke groote elektrische curven zou geven als LEWIS publiceerde, terwijl de grootere centrifugale golven geen uitslagen zouden opleveren.

SCHERF, aanhanger van de theorie van de prikkelvorming, heeft het volgende bezwaar tegen LEWIS: Hij klemde de streek af, waarover de centrale golf moest loopen. Het gaf echter geen verandering in het tot stand komen van het fibrilleeren.

BRAUN en KATS verzetten zich ook tegen de theorie van LEWIS. Ze sneden de fibrilleerende atria of ventrikels in twee helften. Nu hield niet de eene helft op, doch beide helften gingen door. Deze laatste proeven pleiten niet tegen de theorie van DE BOER.

Zonder volledigheid met dit overzicht te beoogen, en zonder al de pro en contra van elke theorie, die over het thema van boezemfibrilleeren is verschenen, weer te geven, meen ik toch op grond van deze literatuurstudie een conclusie te mogen trekken en mijn standpunt te mogen bepalen. De theorie van DE BOER verklaart de meeste vaststaande feiten en is gebouwd op goed gefundeerde experimenten en is de meest waarschijnlijke.

HOOFDSTUK III.

DE WERKING VAN HYDROCHININE, CHININE, HYDROCHINIDINE EN CHINIDINE OP DE FREQUENTIE EN DE DUUR VAN HET REFRACTAIR- STADIUM VAN HET HART.

Het refractair-stadium is de periode van onprikkelbaarheid, welke gedurende elke contractie van de hartspier ontstaat. MAREY was de eerste, die dit aangetoond heeft. DE BOER heeft er op gewezen, dat dit veroorzaakt werd door het contractieproces in de spier zelf. Bij wijziging van den duur van de kamercontracties door middel van kunstmatige rhythmeverzetting veranderde de duur van het refractair-stadium in denzelfden zin. Normaal duurt dit stadium iets langer dan de systole. Door toedienen van een extraprikkel is in het experiment de duur te bepalen. Immers we kunnen nagaan op welk moment na de systole de hartspier weer prikkelbaar is. Door verschillende stoffen is het refractair-stadium te verlengen. Zoo is dit voor chinine onderzocht door DE BOER, toen hij de werking van deze stof bij boezemfibrilleeren naging. Omzetting van het normale rythme in het gehalveerde rythme en van het gehalveerde in het normale was mogelijk. Dit kan alleen door de verlenging van het refractair-stadium.

Niet alle onderzoekers zijn van meening, dat de onprikkelbaarheid veroorzaakt wordt door het contractieproces. Zoo dacht onder anderen MAGNUS, dat het bepaald werd door *de gangliencellen*. De verlenging kan langer zijn dan de duur van één sinus-periode. Is dit het geval, dan treedt halveering van het rythme op. Een dergelijke waarneming heb ik o.a. ook kunnen doen bij de vergiftiging door chinidinum purissimum. Een uur na subcutane inspuiting van 1 mgr. chinidinum pur. per gram trad spontaan halveering van het kamerrhythme bij den kikker op, terwijl de boezems normaal doorklopten. Dit is als volgt te verklaren: Door de vergiftiging is de duur van het refractair-stadium langer geworden dan de sinus-periode. Nu bereikt de contractiegolf van de boezems de kamer op een moment, dat deze nog refractair is en geeft geen kamersystole. De volgende sinusimpuls komt aan op 't moment, waarop de kamer weer prikkelbaar is en zoo gaat het door. In den tijd, gedurende

welken de kamer in het gehalveerde rythme klopt, zal door de langere pauzen de spier zich wat herstellen en daardoor kan het refractairstadium korter worden. Zoo zien we dan, dat de kamer plotseling weer in het normale rythme gaat kloppen. De impuls van de boezems volgend op de kamercontractie bereikte nu de kamer op een tijdstip, waarop deze niet meer refractair was en een contractie van de kamer volgde.

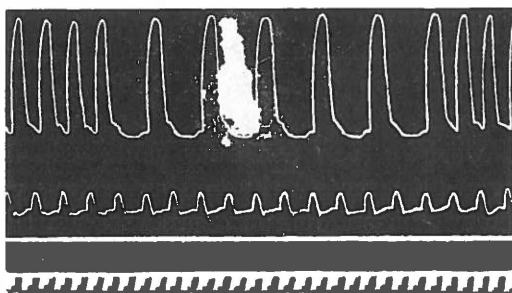


Fig. 1.

Beeld van de vergiftiging 1 uur na insputing van Chinidinum pur. Spontane rhythmewisseling.

Welke theorie over het boezemfibrilleeren we ook aanhangen, het refractair-stadium speelt hierbij een rol. Verlenging van de refractair-periode kan het fibrilleeren doen ophouden.

De theorie van LEWIS over de chinidinerwerking steunt op de twee hoofdwerkingen: *a.* het verlengen van het refractair-stadium en *b.* verlangzaming van de prikkelgeleiding in den voorkamerwand. Volgens ROTHBERGER kan door heterotopie prikkelvorming van één of meer centra uit boezemfibrilleeren ontstaan. Dit kan alleen door verkorting van het refractairstadium en dit kan geschieden door faradisatie en door geneesmiddelen, die de vagus verlammen.

Vagusverlamming verhoogt de frequentie en verkort de refractair-periode.

De theorie van DE BOER zegt, dat gedurende het fibrilleeren van een hartafdeeling de golf zich hortend en stootend voortbeweegt, en dat hiervoor een prikkel de hartafdeeling moet treffen, onmiddellijk na afloop van het refractair-stadium. Is het refractair-stadium niet te zeer verlengd, dan kan bij een versnelde hartactie een sinusimpuls de spier treffen direct na het eindigen van het refractair-

stadium. Is de duur van het refractair-stadium verlengd en ongeveer even lang als een normale sinusperiode, dan kan fibrilleeren optreden ook zonder dat er een versnelling van de sinusimpuls heeft plaats gehad. Maar bij dit alles is noodig, dat de hartspier zich in een slechtere metabole toestand bevindt. Bij een normaal hart treedt het verschijnsel niet op.

Verlenging van het refractair-stadium heeft tot gevolg een verlangzaming van de prikkelgeleiding (DE BOER, 1918). Hoe langer de cirkelgang van de golf is, hoe meer 't fibrilleeren in de hand gewerkt wordt.

Doordat chinine het refractair-stadium verlengt kan een prikkelgolfgedurende een kortere ronde (de golf doorloopt bij het fibrilleeren nooit tweemaal achter elkaar op gelijke wijze een hartafdeeling, wat te zien is aan de onderlinge ongelijkheid van de electrocardiogramuitslagen) doodloopen op een refractair gedeelte.

Dit is door DE BOER genoemd een therapeutisch paradoxon.

Door mij werd nu de verlenging van het refractair-stadium bepaald van chininum purissimum, hydrochininum, chinidinum purissimum en hydrochinidinum en deze verlenging in percentages uitgedrukt. Tevens werd de frequentie-afname nagegaan en gelet op de prikkelbaarheid.

Methodiek.

Van een gedecerebreerden kikker werd, na verwijdering van de borsthuid, borstbeen, sleutelbeenderen en pericard, de beweging van de boezems en de kamer op een kymograaf opgeteekend. De suspensie had op de gebruikelijke manier plaats. Een prikkel-electrode werd aan de kamerbasis geplaatst, die verbonden was met de secundaire klos van een inductieapparaat. De primaire stroomkring werd gewoonlijk gevoed door een 4 volts accumulator, soms was er een 6 volts noodig. De schakeling werd zoodanig ingesteld, dat alleen de openingsinductieslag prikkelde; in de curve wordt deze aangegeven door een uitslag van het signaal naar boven. Door een reeks prikkels, toegebracht na afloop van de systole, werd in 't begin van de proef de duur van het refractair-stadium bepaald. Daarna werd in de lymphzak, dus subcutaan, 1 mgr. per gram kikker van de te onderzoeken stof gespoten en elke 5 minuten werd, op dezelfde manier als boven beschreven, het refractair-stadium bepaald. Tevens werd de frequentie-vermindering

nagegaan. Er werd voor gezorgd, dat er een voldoende sterke inductieprikkel werd gegeven. Deze moest gedurende de verschillende proeven versterkt worden.

De afstand van de klossen is in centimeters aangegeven, zoodat het getal omgekeerd evenredig is met de prikkelsterkte. Onder elke curve wordt de tijd in seconden aangegeven. 1 mgr. van de stof per gram kikker is voor het hart een tamelijk giftige hoeveelheid.

Bij de experimenten met chininum purissimum werd een andere inductieklos gebruikt dan bij de drie andere stoffen. Daardoor valt deze stof in dit opzicht buiten de onderlinge vergelijking.

Hydrochininum.

Onderstaande curven werden verkregen door bij een *Rana esculenta* van 24 gram 0.8 cc. van een drie procentige oplossing hydrochininum in te spuiten. ⁽¹⁾

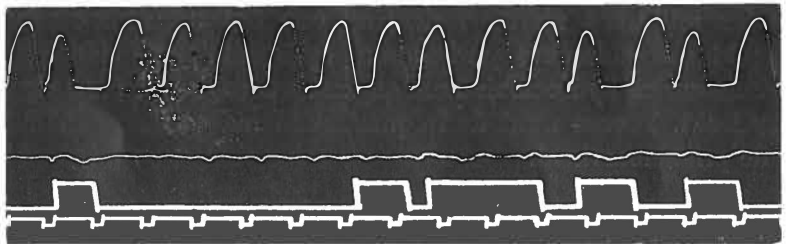


Fig. 2.

Curve van een kikker van 24 gr.
voor de inspuiting met hydrochininum.

Uit fig. 2 is te zien, dat bij het begin van de proef, voor de inspuiting, het refractairstadium $\frac{3}{4}$ seconde bedroeg. Het hart klopte in een frequentie van 10 slagen in de 10 sec., de rolafstand bedroeg 2 cm. Vijf minuten na de inspuiting werd de volgende curve gemaakt. (zie fig. 3). Hierop is af te lezen, dat het refractair-stadium toegenomen is tot 1 sec. De frequentie was inmiddels weinig veranderd, deze bedroeg nu 9 in de 10 seconden, terwijl de rolafstand nog 2 cm. was, zoodat deze gelijk gebleven is. Tien minuten na de inspuiting was de frequentie aanmerkelijk gedaald, n.l. tot 5 (fig. 4), terwijl ook de contractiehoogte zeer verkleind was.

⁽¹⁾ In alle roetcurven de tijd in seconden.

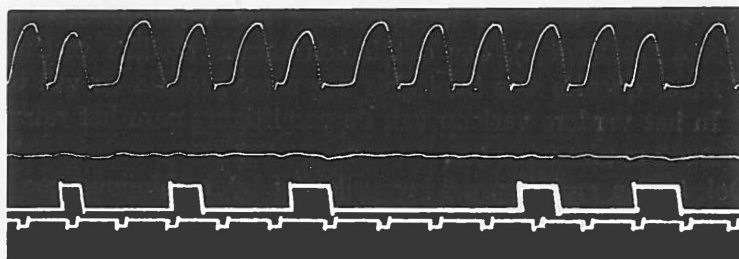


Fig. 3.

Dezelfde kikker van fig. 2, 5 minuten na inspuiting van hydrochininum.

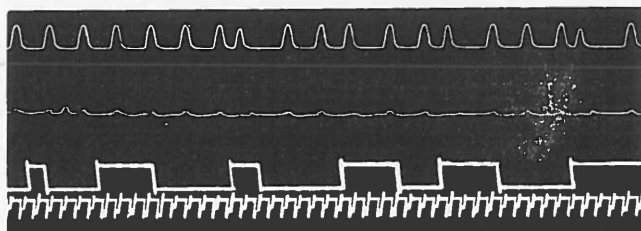


Fig. 4.

Het beeld van de vergiftiging 10 min. na de injectie.

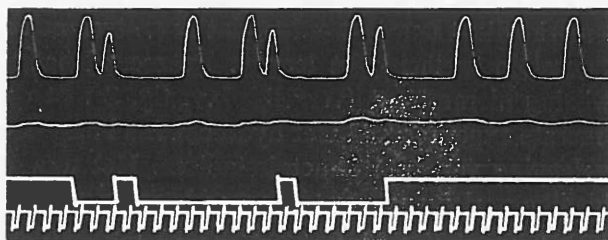


Fig. 5.

15 min. na inspuiting van hydrochininum.

Weer 5 minuten later bedroeg het refractair-stadium 2 seconden (fig. 5), dus dat is een aanmerkelijke verlenging. De frequentie was inmiddels nog meer gedaald en wel tot 3. In het verdere verloop van de vergiftiging nam het refractie-stadium niet meer toe.

Ook in een andere proef kreeg ik met hydrochininum een aanmerkelijke verlenging van het refractair-stadium, zooals te zien is uit de volgende curven.

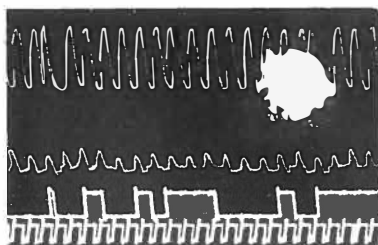


Fig. 6.

Het suspensiebeeld van een kikkerhart voor de inspuiting.

Voor de inspuiting bedroeg (vergelijk fig. 6) het refractair-stadium een halve seconde. Tien minuten later bedroeg het refractairstadium 1 seconde (fig. 8). De frequentie was inmiddels gedaald van 8 op $6\frac{1}{2}$. In 't verdere stadium van de vergiftiging had in deze proef een sterkere frequentievermindering plaats. De prikkelbaarheid nam een weinig af.

Fig. 7 werd 5 minuten na de inspuiting geregistreerd, terwijl fig. 9 een half uur na de toediening van het gift geschreven werd. De frequentie bedroeg in dit stadium $4\frac{1}{2}$ in de 10 sec., terwijl het refractair-stadium toegenomen was tot $1\frac{3}{4}$ seconde. Opgemerkt dient nog te worden, dat ik de trommel niet altijd met dezelfde snelheid liet lopen. De secondenafstand geeft aanwijzing hieromtrent (vergelijk b.v. fig. 3 met de andere).

Bij de meeste experimenten met hydrochinine kreeg ik een soortgelijke verlenging van het refractairstadium. Het was gewoonlijk een geleidelijke verlenging van de onprikkelbare periode. Ook de frequentievermindering was meestal als in de hierboven weergegeven voorbeelden. In de meeste gevallen was er een geringe vermindering van de prikkelbaarheid.

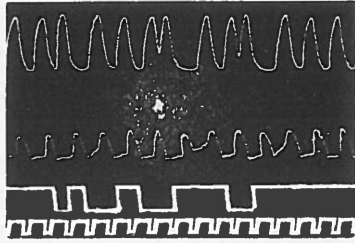


Fig. 7.

De kikker van de vorige fig., 5 min.
na inspuiting van 0.9 cc. 3%
hydrochininum.

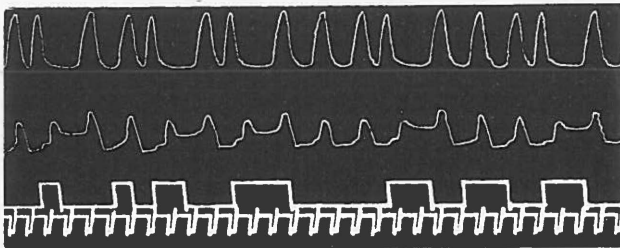


Fig. 8.

Het beeld 10 min. na de inspuiting van hydrochininum.

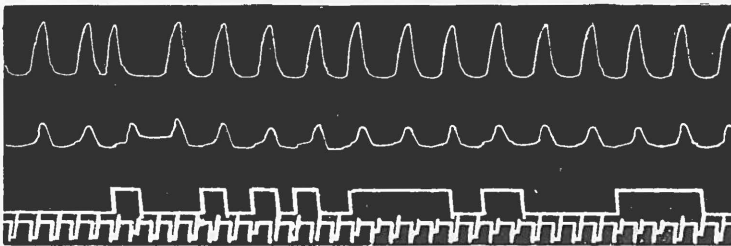


Fig. 9.

$\frac{1}{2}$ uur na de vergiftiging met hydrochininum. Sterke toename van
het refractair stadium.

Hydrochinidinum.

In een volgende proef werd bij een kikker van 25 gram 0.8 cc. van een 3 procents oplossing hydrochinidinum geïnjecteerd. Voor de insputing bedroeg de frequentie 9, het refractair-stadium duurde $\frac{1}{2}$ seconde. De rolafstand bedroeg $3\frac{1}{2}$ cm. (fig. 10).

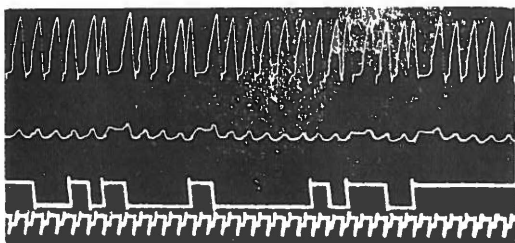


Fig. 10.

Het normale beeld voor de vergiftiging met hydrochinidinum.

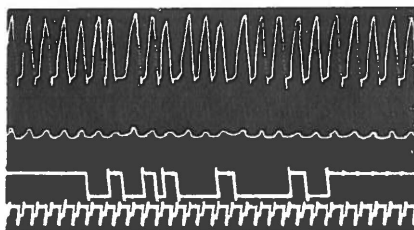


Fig. 11.

5 min. na de insputing van 0.8 cc.
3% hydrochinidinum oplossing, bij de
kikker van fig. 10.

Vijf minuten na de insputing was de frequentie 8. En het refractair-stadium was toegenomen tot 1 seconde (fig. 11).

Na een kwartier was het refractair-stadium $1\frac{1}{2}$ seconde (fig. 12). De prikkelbaarheid nam bij deze proef sterk af, vooral in het latere stadium van de vergiftiging. Een 6 volts accu was evenals bij meerdere proeven met hydrochinidinum noodig, terwijl ook nog de secundaire klos geheel ingeschoven moest worden. Een dergelijke sterke vermindering van de prikkelbaarheid zag ik ook bij chinidinum purissimum.

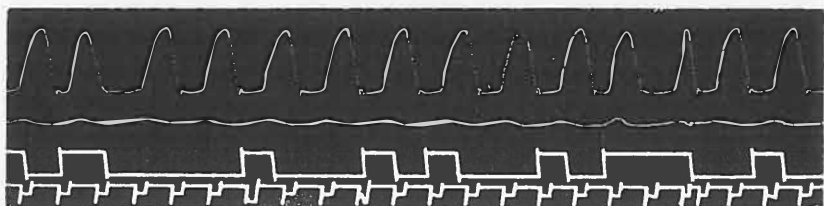


Fig. 12.

15 min. na de inspuiting van hydrochinidinum. Er was een sterke afname van de prikkelbaarheid.

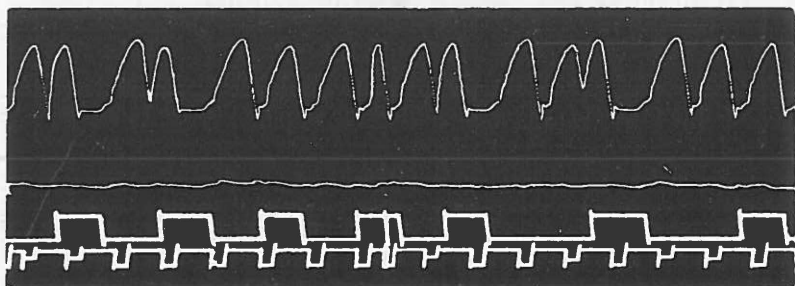


Fig. 13.

Rana esculenta van 19 gr. Voor de inspuiting met hydrochinidinum.

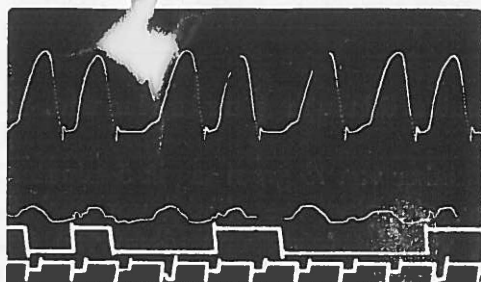


Fig. 14.

Dezelfde, 5 min. na inspuiting van 0.65 cc. hydrochinidinum.

De volgende curve (fig. 13) werd geregistreerd bij een kikker met een gewicht van 19 gram. In het begin bedroeg de frequentie 10 in de 10 seconden, het refractair-stadium $\frac{3}{4}$ seconde, de rolafstand was $3\frac{1}{2}$. Vijf minuten na de inspuiting van 0.65 cc. 3% hydrochinidine, was het refractair-stadium toegenomen tot $1\frac{1}{2}$ seconde (fig. 14). De frequentie bedroeg nu 7 in de 10 seconden.

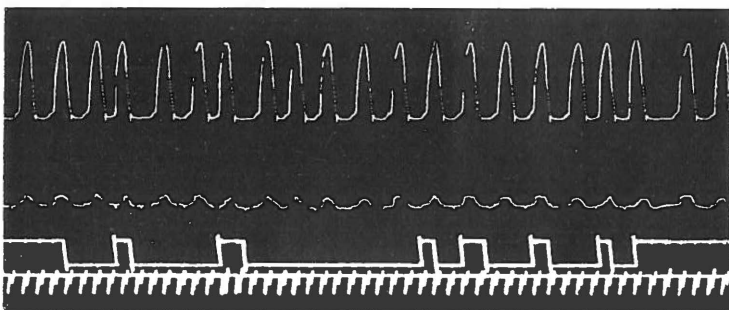


Fig. 15.

Idem, 15 min. na inspuiting.

Fig. 15 geeft het beeld van de vergiftiging, 15 minuten na de inspuiting, weer. We zien nu, dat het refractair-stadium 2 seconden bedraagt, terwijl de frequentie 4 is. Een half uur na de inwerking van het gift was het hart onprikkelbaar voor de sterkste inductieslag.

Ook zag ik wel eens in het verloop van de vergiftiging, dat de vormingen optreden. Trigeminie en bigeminie werden aangenomen waargenomen.

Chinidinum purissimum.

Bij een kikker van 75 gram zag ik 5 minuten na inspuiting van $2\frac{1}{2}$ cc. oplossing van chinidinum purissimum 3% een verlenging van het refractair-stadium van $\frac{3}{4}$ seconde tot 1 seconde met een gelijk blijven van de frequentie (vergelijk fig. 16 en 17), terwijl ook de prikkelbaarheid niet veranderde. Na een half uur was het refractair-stadium toegenomen tot $1\frac{1}{4}$ seconde, terwijl het aantal systolen in de 10 seconden daalde

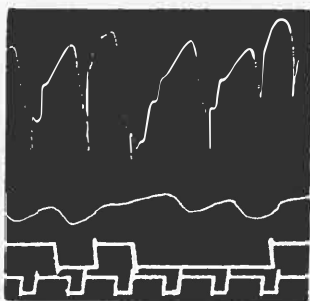


Fig. 16.

Curve voor de vergiftiging
met chinidinum purissimum.

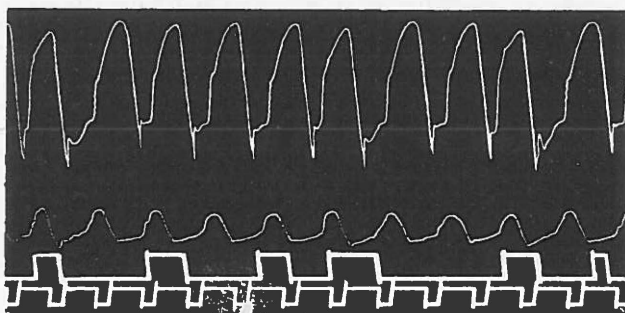


Fig. 17.

5 min. na de vergiftiging met chinidinum purissimum.

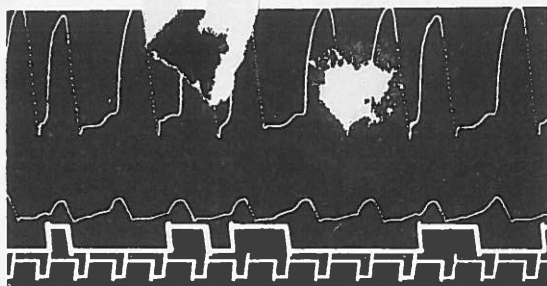


Fig. 18.

Deze curve werd gemaakt een $\frac{1}{2}$ uur na de inspuiting
van chinidinum pur., bij de kikker van fig. 16.

van 8 op 6. Ook vond vermindering van de prikkelbaarheid plaats (fig. 18). Een uur na het begin van de vergiftiging was het refractair-stadium nog gelijk aan het vorige. De frequentie, die nog steeds 6 slagen in de 10 seconden bedroeg, was ook weinig verminderd. De prikkelbaarheid was meer afgenomen. De secundaire klos moest geheel ingeschoven worden. (fig. 19).

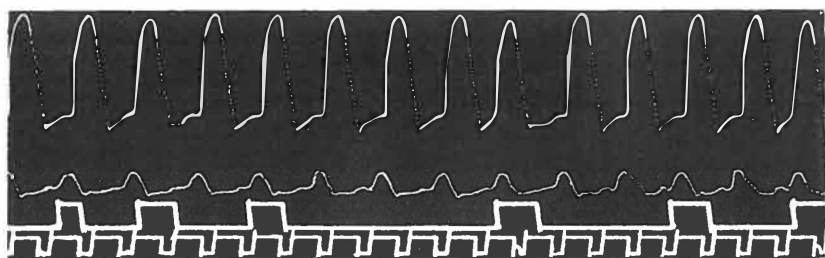


Fig. 19.

Idem, 1 uur na vergiftiging. Sterke afname van de prikkelbaarheid.

Een sterker toename van het refractair-stadium zag ik in de volgende proef, die genomen werd bij een kikker van 32 gram. Hier bedroeg het refractair-stadium voor de vergiftiging $\frac{3}{4}$ seconde.

Een half uur na de insputing bedroeg het $1\frac{3}{4}$ seconde (fig. 20 en 21). Reeds in de eerste 10 minuten was in dit experiment het refractair-stadium toegenomen tot $1\frac{1}{2}$ seconde (fig. 22). Ook een sterke frequentievermindering zag ik bij deze proef. Bedroeg deze voor de vergiftiging 10 systolen in de 10 seconden, zoo was deze in de eerste 5 minuten na de vergiftiging reeds tot 5 gedaald.

Het hart bleef verder gedurende deze proef in dit tempo door-kloppen. Ook viel in dit experiment een sterke vermindering van de prikkelbaarheid te constateeren. Na 20 minuten was de rolafstand tusschen de beide klossen nul geworden en moest in het verdere verloop een 6 volts accumulator gebruikt worden. Maar ook nu was de rolafstand spoedig nul geworden. Een sterkeren inductieslag heb ik in deze onderzoeken niet gebruikt.

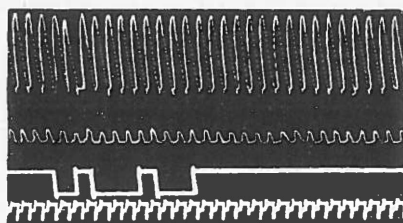


Fig. 20.

Normale curve.

Refractairstadium bedraagt $\frac{3}{4}$ seconde.

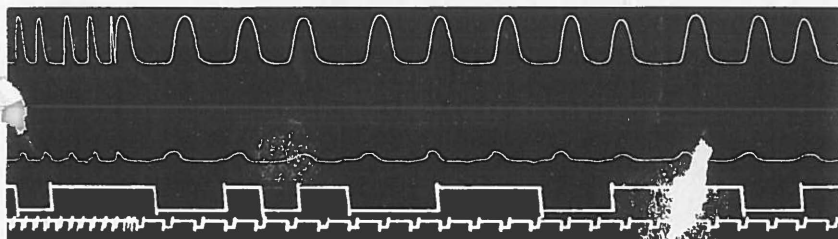


Fig. 21.

$\frac{1}{2}$ uur na de vergiftiging met chinidinum pur. toename van het refractair stadium tot $1\frac{1}{4}$ sec. Sterke frequentie afname.

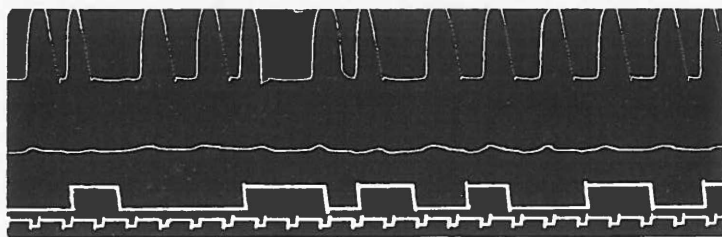
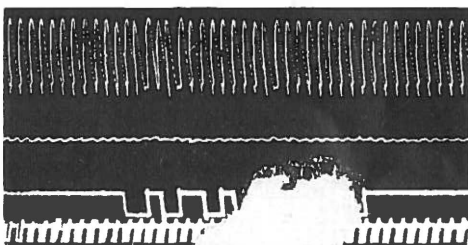


Fig. 22.

Beeld van het bovengenoemde experiment 10 min. na de vergiftiging.

Chininum purissimum.

Bij de vergiftiging met deze stof was een in het oog springend verschijnsel de geringe beïnvloeding van de prikkelbaarheid. In bijna geen enkel geval behoefde in het verloop van het experiment een sterkere prikkel toegepast te worden dan voor de vergiftiging. De verlenging van het refractair-stadium vertoonde een vrij groote overeenkomst met de verlenging door chinidine veroorzaakt, terwijl de frequentievermindering meer gelijkenis vertoonde met die bij hydrochinine.



Normale curve van een kikker van 27 gr.
vóór de inspuiting met chininum pur.

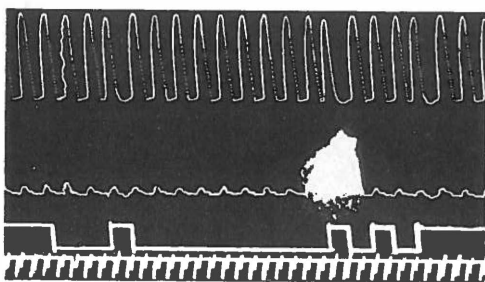


Fig. 24.

Het beeld 10 min. na inspuiting van 0.4 cc.
Chininum purissimum.

De voorbeelden laten dit zien. Fig. 23 geeft den toestand van een kikker weer voor de vergiftiging. Hier bedroeg het refractair-stadium $\frac{3}{4}$ seconde met een frequentie van 11 systolen in de 10 seconden.

TABEL I.

	Voor de vergiftiging			Frequentie (aantal systolen in 10 sec.)						Duur van het ir-stadium			Prikkelbaarheid rolafstand in cm.					
	frequentie (aantal systolen in 10 sec.)	refract. stad. in sec.	rol- afstand in cm.	aantal min. na de inspuiting						1. na de ng	20	30	aantal min. na de inspuiting					
				5	10	15	20	30	5				5	10	15	20	30	
Hydrochininum.																		
I	10	1	4½	6	6	5	4	2	1	1	1½	3	4½	4½	4½	4	4	
II	8½	¾	4	8	5	4½	4	3	1	1	1½	2	4	4	4	4	3	
III	9½	¾	4	7½	5½	4	3½	3		2	2	2	4½	4	4	4	4	
IV	10	¾	4½	8	7	5	4	4	1	1	1	1½	4½	4½	3½	3½	3½	
V	8		3½	7	7	7	5	4	1	1	1	1½	3½	3½	3½	3½	3½	
VI	10	¾	2	9	5	3	3	3½	1	2	2	2	2					
Chininum purissimum.																		
I	9½	¾	9	7½	6	5	4½	4		1	1½	1½	1½	9	9	9	9	
II	8½	1	9	7½	5½	5	4	4		1	1½	1½	1½	9	9	9	9	
III	8½	¾	9	3	2½	3	3			1	1½	1½	9	9	9	9	9	
IV	11	¾	8	6	5	4	3½	3		1	1	1	1½	8	8	8	8	
V	8	1	9	5	3	3	2½	2½		1½	1½	2½	2½	9	9	9	9	
VI	10	1	9	5	4	4	4	2½	1½	1½	1½	2	2	9	9	5	5	
Hydrochinidinum.																		
I	11	¾	3½	9	8	6½	6	6	¾	1½	1½	1½	2½	1	0			
II	8	¾	4	7	5	5½	5	5	1	1½	1½		1½	4	4		0	
III	11	¾	5	6½	4	3	3	3	1	1½	2	2	2	5	4	3	0	
IV	9½	¾	4	9	7	6	6	5	1	1	1	1½	1½	4	4		1	
V	9		3½	8	7	7	6	5	1	1½	1½	1½	1½	3½	2		0	
VI	10	¾	3½	7	5	4	3½	3	1½	1½	2	2	0					
Chinidinum purissimum.																		
I	10	1	3	8	7½	6	6	6	1	1	1½	1½	1½	3	2	1½	6	
II	10	¾	5	5	5	4	5	5	1½	1½	1½	1½	1½	5	4	3	6	
III	10	1	4½	6½	4	3	3	3	1½	1½	1½	1½	1½	4½	4	4	4	
IV	8	1	4	6	5	5	5	5	1½	1½	1½	1½	1½	4	3	3	1	
V	10½	¾	4	9	8	7½	7	7	1	1	1½	1½	1½	3	3	½	½	
VI	8	¾	5	8	7½	7	7	6	1	1½	1½	1	1½	5	3	3	2	

Na 10 minuten bedroeg het refractair-stadium 1 seconde met een frequentie van 6 slagen in de 10 seconden (fig. 24). Na een half uur was het refractair-stadium $1\frac{1}{4}$ seconde en de frequentie 3. Gedurende deze geheele proef bedroeg de afstand tusschen de primaire en de secundaire klos steeds 8 cm.

Meerdere proeven met chininum purissimum gaven een soortgelijk beeld. Brengen we de uitkomsten van het aantal systolen in de 10 seconden, van de verlenging van het refractair-stadium en de afstanden van de klossen 5 - 10 - 15 - 20 en 30 minuten na de inspuiting van de onderzochte stoffen van deze proevenreeks, in een tabel samen, dan krijgen we het volgende. (Tabel I.)

Drukken we de verlenging van het refractair-stadium in een half uur uit in procenten, dan vinden we:

TABEL II.

Verlenging van het refractairstadium in 30 min.:

<i>Hydrochininum.</i>	<i>Chininum purissimum.</i>
I 200%	I 100%
II 165%	II 25%
III 165%	III 100%
IV 100%	IV 66%
V 133%	V 125%
VI 165%	VI 100%
of een gemiddelde verlenging van $154\frac{2}{3}\%$	of een gemiddelde verlenging van 86%
<i>Hydrochinidinum.</i>	<i>Chinidinum purissimum</i>
I 135%	I 75%
II 133%	II 133%
III 300%	III 50%
IV 150%	IV 75%
V 200%	V 66%
VI 166%	VI 66%
of een gemiddelde verlenging van $188\frac{2}{3}\%$	of een gemiddelde verlenging van $77\frac{1}{2}\%$

De Hydroverbindingen geven dus een grootere verlenging van het refractairstadium dan de andere stoffen en wel Hydrochinidine het sterkst. De verlenging was het geringst bij chinidinum purissimum, echter toch nog $77\frac{1}{2}\%$. Ik kan daarom niet de bevindingen

van VAN DONGEN en SANCHES bevestigen, die zeggen, dat door chinidinum purissimum het refractairstadium niet verlengd wordt (zie Arch. internat. Pharmacodynamie LV, 1937).

Bekijken we de frequentievermindering, die elke stof veroorzaakt na een half uur inwerking en drukken we ook dit uit in procenten, dan krijgen we het volgende:

TABEL III.

Frequentievermindering in 30 min.:

<i>Voor Hydrochininum:</i>		<i>Voor Chininum purissimum:</i>	
I	80%	I	47,3%
II	64,7%	II	52,9%
III	68,4%	III	64,7%
IV	60%	IV	72,7%
V	50%	V	68,7%
VI	65%	VI	75%
Gemiddelde frequentie vermindering 64,7%		Gemiddelde frequentie vermindering van 63,5%	
<i>Voor Hydrochinidinum:</i>		<i>Voor Chinidinum purissimum:</i>	
I	45,4%	I	40%
II	37,5%	II	50%
III	72,8%	III	70%
IV	47,3%	IV	37,5%
V	44,4%	V	33,3%
VI	70%	VI	25%
Gemiddelde frequentie vermindering van 52,9%		Gemiddelde frequentie vermindering van 42,6%	

De frequentievermindering is dus het sterkst voor chinine en hydrochinine en minder sterk voor de chinidinegroep.

Een niet zoo sterke vermindering van de frequentie zou een minder sterke verlenging van het refractair stadium opleveren. In een langere pauze heeft de hartspeer meer gelegenheid zich te herstellen, hetgeen een verkorting van het refractair-stadium met zich meebrengt, in dit geval van het residue-refractair-stadium.

We moeten namelijk onderscheiden het refractair-stadium, dat behoort bij de systole, het periodische refractair-stadium en het residue-refractair-stadium, datgene, dat nog aan de restauratie ontbreekt. Dit kan door verschillende giften verlengd worden

en voortduren in de pauze en zelfs langer duren dan een sinus-periode. Het periodieke refractair-stadium is echter gesloten aan de systole, en eindigt in de diastole.

We krijgen na halvering van het rythme een verlenging van het residue-refractair-stadium, doordat de spier zich herstelt en een verlenging van het periodische-refractair-stadium als gevolg van dit herstel, wat een krachtiger contractie mogelijk maakt. De mate van verkorting en verlenging van elk refractairstadium bepaalt, of het hart in het gehalveerde rythme zal blijven kloppen. Een vermindering van de frequentie behoeft niet noodzakelijkerwijs den duur van het refractair-stadium te verkorten, hoewel dit vaak het geval zal zijn. Zoo zou de kleinere verlenging van het refractair-stadium van hydrochinine ten opzichte van hydrochinidine kunnen berusten op de sterkere vermindering van de frequentie. De verhoudingen worden bij hogere frequenties weer anders.

Vermindering van de frequentie kan zoowel het gevolg zijn van de verlenging van het refractair-stadium als van de primaire vermindering van de frequentie. Welken toestand hebben we bij fibrilleeren? Wat de invloed zal zijn, als door de werking van een der chinine-derivaten de frequentie van het fibrilleeren wordt gedrukt, is niet uit te maken. Op deze kwestie komen wij later nog terug.

Uit de laatste kolommen van de tabel I op pag. 43 valt te lezen, dat de prikkelbaarheid sterk afneemt voor hydrochinidinum en chinidinum.

Voor hydrochininum is deze gering en voor chininum practisch verwaarloozen, terwijl hier een sterkere vermindering van de frequentie bestaat.

Er is dus een verschil in het beeld van de vergiftiging tusschen de chinine-groep en die van de chinidine-reeks. Welke de beste anti-fibrilleerende werking zal hebben is natuurlijk uit deze gegevens niet op te maken. Elke stof zal op haar anti-fibrilleerende werking moeten onderzocht worden.

HOOFDSTUK IV.

EEN ONDERZOEK NAAR DE WERKING VAN QUININE, HYDROCHININE, CHINIDINUM PURISSIMUM EN HYDROCHINIDINE OP HET EXPERIMENTEELE BOEZEMFIBRILLEEREN.

Methode:

Het onderzoek werd verricht bij kattenharten in situ. Nadat het dier gewogen was, werd het onder aethernarcose gebracht. Na tracheotomie werd een canule in de luchtpijp gebracht. Een electrisch gedreven blaasbalg zorgde voor kunstmatige ademhaling. Tusschen de canule en den blaasbalg werd een Woulff'sche flesch met aether geplaatst. Door middel van een kraan was de narcose-diepte te regelen. Na het openen van de borstkas in de mediaanlijn werd het pericard opengeknipt. Een eventueele bloeding werd direct onderbonden.

Aanvankelijk bracht ik alleen een prikkelelectrode (2 serrefines) aan, aan het rechter hartootje, maar spoedig daarna aan beide hartootjes. De serrefines stonden in verbinding met een inductieklos. De stroom hiervoor werd door een 4 volts accumulator geleverd. Door middel van een Pohl'-sche wip en een voetcontact kon naar believen de rechter of linker boezem geprikkeld worden. De prikkeling duurde niet langer dan 3 seconden. De te onderzoeken stof werd in de vena saphena, nadat deze vrij geprepareerd was, ingespoten. Een enkele maal werd dit in de halsvene gedaan. Gebruikt werd steeds een 1 procents oplossing. Eerst werd door een verschuiving van den secundairen klos ten opzichte van den primairen de minimum prikkelsterkte gezocht, die boezemfibrilleeren, en den prikkel, die ook nafibrilleeren opleverde. Ook de duur van het nafibrilleeren werd genoteerd. De klosafstand werd uitgedrukt in mm. Het grootste aantal mm. geeft den zwaksten prikkel aan. Bij een klosafstand nul werd de sterkste prikkel, die gegeven kon worden, teekende. Tevens werd steeds de frequentie bepaald.

Uit de klosafstand, uit het optreden van nafibrilleeren en uit de hoeveelheid ingespoten stof werd een conclusie getrokken over de werkzaamheid van het medicament.

Elke 5 minuten werd dezelfde hoeveelheid stof opnieuw ingespoten

en werd weer het effect ervan nagegaan. Bereikte het hart een frequentie van 40 per minuut of daar beneden, dan werd opgehouden met de proef. Het hart was dan wel sterk vergiftigd.

Experimenten.

Van een 1 procents oplossing van chinidinum purissimum werd $\frac{1}{2}$ cc. per Kg. kat ingespoten.

TABEL IV.
Chinidinum pur. Gewicht kat: 1900 gram.

mgr./p. Kg.	freq.	klosafst.	fibrill.	nafibrill.
0	148	135	+	1 sec.
5	148	135	+	$\frac{1}{2}$ „
10	148	120	+	0
15	140	40	+	0
20	140	0	+	0
25	132	0	+	0
30	108	0	0	0
35	120	0	0	0
40	112	0	0	0
45	106	0	0	0
50	92	0	0	0
55	80	0	0	0

De eerste injectie bleek niet veel resultaat te hebben. Alleen was het nafibrilleeren van korteren duur. Bij de tweede injectie hield dit geheel op. Gedurende de prikkeling, welke nu ook iets sterker genomen moest worden, was fibrilleeren op te wekken zonder nafibrilleeren. Na de volgende inspuiting moest een veel sterkere prikkel gegeven worden.

Bij de vierde injectie moest de klos heelemaal ingeschoven worden, wilden we nog fibrilleeren opwekken. Was er 30 mgr./Kg. ingespoten, dan konden we het heelemaal niet meer opwekken. Wel klopte de kamer hier erg onregelmatig. Bekijken we de slagfrequentie, dan zien we, dat de eerste 2 injecties daarop geen invloed hadden. Daarna kregen we een langzame vermindering. Was er 60 mgr./p.Kg. ingespoten, dan was de slagfrequentie gedaald tot onder de 40 in de minuut.

Een tweede voorbeeld.

TABEL V.
Chinidinum pur. Gewicht kat: 2400 gram.

mgr./p. Kg.	freq.	Klosafst.	Fibrill.	na fibrill.
0	160	140	+	voortdurend
5	152	140	+	0
10	152	140	+	0
15	148	120	+	0
20	132	110	+	0
25	112	0	+	0
30	100	0	+	0
35	104	0	0	0
40	96	0	0	0
45	72	0	0	0
50	64	0	0	0
55	40	0	0	0
60	20	0	0	0

Bij deze proef ontstond na prikkeling voortdurend fibrilleeren. Na de eerste inspuiting van 5 mgr./per Kg. hield dit op en ontstond ook na prikkeling geen nafibrilleeren meer. Ik moest echter gaan tot 35 mgr./per Kg., wilde ik ook met den sterksten prikkel geen fibrilleeren meer kunnen opwekken. De eerste 2 injecties hadden weinig invloed op de prikkelbaarheid. De klosafstanden behoefden hierbij niet veranderd te worden. Bij de 5e injectie trad een sterk verminderde prikkelbaarheid op. In het verloop van de injecties had een geleidelijke frequentievermindering plaats.

Uit de reeks met *Hydrochinidinum* het volgende voorbeeld:

TABEL VI.
Hydrochinidinum. Gewicht kat: 1900 gram.

mgr./p. Kg.	freq.	Klosafst.	fibrill.	na fibrill.
0	176	150	+	2 S.
5	158	150	+	0
10	148	150	+	0
15	124	70	+	0
20	124	0	0	0
25	dilatatie van het hart —		†	

Voor de inspuiting kreeg ik na prikkeling nafibrilleeren, dat 2 seconden duurde. Na de eerste injectie trad dit niet meer op.

Hier had direct in het begin een frequentievermindering plaats. De prikkelbaarheid voor het opwekken van fibrilleeren was gelijk gebleven. Na 20 mgr./per Kg. was met den sterksten prikkel geen fibrilleeren van de boezems meer te verkrijgen, nadat bij de dosis van 15 mgr. plotseling een sterke vermindering van de prikkelbaarheid was opgetreden. Bij de 5e injectie dilateerde het hart en ging spoedig stilstaan.

In deze proef was dus een geringe dosis noodig om nafibrilleeren te voorkomen. Dit was echter niet altijd het geval, er was zelfs wel eens 30 mgr./p. Kg. noodig, om nafibrilleeren te voorkomen. 40 mgr. voorkwam het optreden van fibrilleeren bij de sterkste prikkels.

Nadat ik een reeks van deze proeven ook met de andere stoffen gedaan had, heb ik de methode iets veranderd en het opschrijven van de uitkomsten gewijzigd.

Het bleek mij namelijk eens, dat terwijl de rechter boezem geheel onprikkelbaar was geworden voor de sterkste prikkels, bij het faradiseeren van den linker boezem nog fibrilleeren en nafibrilleeren optrad met een zwakkeren stroom. Tevens ging ik er toe over de drempelwaarden te noteeren, waarbij nog nafibrilleeren optrad en die waarbij, fibrilleeren ontstond. De duur van het nafibrilleeren werd evenals vroeger opgeteekend. Soms was het nafibrilleeren heel even aanwezig, zonder dat het in een tijdsduur uitgedrukt kon worden. Dit werd dan aangeduid met +. Faradiseerde ik eerst de rechter boezem ter plaatse van het hartootje of in de buurt daarvan met een prikkelelectrode, nu klemde ik verder Serre-fines aan beide hartootjes, die verbonden werden met de secundaire klos. De wip van Pohl maakte het mogelijk naar wensch de rechter of linker boezem te prikkelen.

Bekijken we nu eens het resultaat van elk der vier stoffen afzonderlijk. Alleen met de zuivere stoffen werd gewerkt.

H y d r o c h i n i n u m.

In het volgende voorbeeld werd bij een kat met een gewicht van 2450 gram 1,25 cc. Hydrochininum 1% per keer ingespoten, nadat eerst afzonderlijk voor den rechter en linker boezem de

drempelwaarde bepaald was voor het fibrilleeren en het nafibrilleeren. (Tabel VII).

De eerste injectie heeft tot gevolg een frequentiedaling van den hartslag en een licht verminderde prikkelbaarheid van beide boezems voor het optreden van fibrilleeren. Nafibrilleeren werd ook nog gezien.

TABEL VII.

Hydrochininum. Gewicht kat: 2450 gram.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur		Klosafst.	Klosafst.	duur	
0	156	165	+	155	2 s.	175	+	165	1 s.
5	132	145	+	85	$\frac{1}{2}$ s.	165	+	150	1 s.
10	128	130	+	80	$\frac{1}{2}$ s.	140	+	75	$\frac{1}{2}$ s.
15	116	40	+	0	0	110	+	60	15 s.
20	120	0	+	0	0	95	+	50	1 s.
25	120	0	+	0	0	60	+	40	3 s.
30	100	0	0	0	0	50	+	0	2 s.
35	92	0	0	0	0	40	+	0	0
40	88	0	0	0	0	0	0	0	0
45	80	0	0	0	0	0	0	0	0
50	76	0	0	0	0	0	0	0	0
55	76	0	0	0	0	0	0	0	0
60	72	0	0	0	0	0	0	0	0
65	72	0	0	0	0	0	0	0	0
70	72	0	0	0	0	0	0	0	0
75	60	0	0	0	0	0	0	0	0
80	60	0	0	0	0	0	0	0	0
85	52	0	0	0	0	0	0	0	0
90	†								

Dit laatste verdween voor den rechterboezem na de derde injectie. Voor het doen optreden van fibrilleeren was een veel sterkere prikkel noodig, maar bij de dosis van 30 mgr./p. Kg. was het niet meer op te wekken. Bij deze dosis kon ik echter door faradiseeren van den linker boezem met den sterksten prikkel nog wel fibrilleeren verkrijgen en zelfs nog nafibrilleeren. De volgende injectie maakte aan dit laatste toen een eind en bij de 40 mgr./p. Kg. werd ook geen fibrilleeren meer verkregen. Bij het voortzetten van de injecties

trad na de 13e injectie een geringe dilatatie van het hart op. Eerst bij 90 mgr./p. Kg. gaf het hart het op. We zien dus, dat in dit experiment de minimum dosis voor het tegengaan van nafibrilleeren voor den rechter boezem 15 mgr./ p. Kg. was, voor den linker 35 mgr. / p. Kg. en die voor tegengaan van fibrilleeren resp. 30 mgr./p. Kg. en 40 mgr./p. Kg.

Van begin af aan vond een geleidelijke frequentiedaling plaats. Voor het doen optreden van fibrilleeren was na de eerste injectie een veel minder sterke prikkel noodig, dan voor het te voorschijn roepen van nafibrilleeren. Deze verhouding was voor beide boezems ongeveer gelijk. Het volgende voorbeeld werd verkregen bij een kat met een gewicht van 3500 gram.

TABEL VIII.
Hydrochininum. Gewicht kat: 3500 gram.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		duur	drempelw. boezemfibr.		duur		
		Klosafst.	Klosafst.		Klosafst.	Klosafst.			
0	172	160	+	140	3 s.	160	+	130	2 s.
5	160	180	+	110	2 s.	200	+	150	2 s.
10	156	130	+	80	2 s.	180	+	130	1 s.
15	150	110	+	60	2 s.	150	+	100	2 s.
20	140	90	+	30	2 s.	150	+	100	2 s.
25	120	90	+	30	2 s.	110	+	50	2 s.
30	120	50	+	0	0	70	+	30	2 s.
35	104	30	+	0	0	50	+	20	3 s.
40	104	20	+	0	0	50	+	0	0
45	100	0	0	0	0	0	0	0	0
50	100								

Kamerfibrilleeren.

Hier hadden de eerste injecties weinig gevolg. We zien echter, dat we niet steeds een sterkeren prikkel in het verloop behoefden te gebruiken, maar dat we ook wel eens met een zwakkeren prikkel konden volstaan.

De Hydrochinine had hier dus nog geen invloed gehad op de prikkelbaarheid. Wel was de frequentie iets afgenomen.

Na de 6e injectie was voor den rechter boezem geen nafibrilleeren meer op te wekken, nog wel fibrilleeren. Dit verdween als we 45 mgr./p. Kg. gegeven hadden. Dan was ook het fibrilleeren voor den linker boezem niet meer op te wekken. Na de 8e injectie was geen nafibrilleeren meer voor den linker boezem te krijgen. Na de 10e injectie trad kamerfibrilleeren op. Kamerfibrilleeren beteekent bij een kattenhart nog niet altijd het einde van zulk een experiment. Het is er vrij resistent tegen. Bij deze proef werd niet verder doorgegaan met inspuiten. Er had een geleidelijke niet al te sterke frequentievermindering plaats.

Ook hier zien we weer, dat er na de inspuitingen een veel sterkere prikkel aangewend moest worden om nafibrilleeren te krijgen dan alleen voor fibrilleeren noodig was. Hier gold dit voor den rechter boezem nog meer dan voor den linker.

Niet altijd was er zulk een verschil. Dat laat het volgende voorbeeld zien. (Tabel IX).

TABEL IX.
Hydrochininum. Gewicht kat: 2550 gram.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur		Klosafst.	Klosafst.	duur	
0	140	155	+	110	1 s.	190	+	175	1 s.
5	136	100	+	60	voortdurend fibrilleeren				
10	128	50	+	0	0	100	+	75	$\frac{1}{2}$ s.
15	120	0	0	0	0	0	0	0	0
20	104	0	0	0	0	0	0	0	0
25	100	0	0	0	0	0	0	0	0
30	56	0	0	0	0	0	0	0	0
35	44	0	0	0	0	0	0	0	0
40	†								

Bij deze kat werd per keer 1.26 cc. Hydrochininum 1% ingespoten. Na de eerste injectie, toen ik voor den rechter boezem de drempelwaarde wilde zoeken, kreeg ik voortdurend fibrilleeren. Dit ging over, toen ik de tweede dosis gaf. Direct na het inspuiten hield het fibrilleeren op. Voor de rechter boezem kon ik toen geen na-

fibrilleeren meer krijgen, alleen nog fibrilleeren. De linker boezem reageerde bij de drempelwaarde van de klosafstand 75 mm. met een halve seconde nafibrilleeren. Bij de volgende injectie, dus na een injectie van 15 mgr./p. Kg. kon ik bij beide boezems geen fibrilleeren meer krijgen. Ook hier weer een geleidelijke frequentievermindering. Bij de dosis van 30 mgr./p. Kg. gaf het hart het op. Bij deze proef ging dus het voortdurende fibrilleeren direct na inspuiting van de volgende dosis over. Wel vaker trad gedurende een proef voortdurend fibrilleeren op, maar niet steeds had dan toediening van de volgende dosis direct succes, zooals in bovengenoemd geval.

Het duurde vaak veel langer, voordat het hart weer in het normale rythme ging kloppen en ook voordat nogmaals voortdurend fibrilleeren gedurende de proef onmogelijk gemaakt was.

Dit bleek in het volgende experiment. (Tabel X).

TABEL X.
Hydrochininum. Gewicht kat: 2550 gram.

mgr./Kg. freq.		Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur	Klosafst.	Klosafst.	duur		
0	140	185	+	140	1 s.	225	+	190	$\frac{1}{2}$ s.
5	144	140	+	100	$\frac{3}{4}$ s.	145	+	100	voortdurend
10	140	125	+	100	voortdurend				
15	120	100 weer voortdurend							
20	120	50	+	35	$\frac{1}{2}$ m.	50	+	35	$\frac{1}{2}$ s.
25	120	50	+	0	0	50	$1\frac{1}{2}$ min.	fibrilleeren	
30	112	50	+	0	0	70	+	50	$\frac{1}{2}$ s.
35	108	0	0	0	0	0	0	0	0
40	108	0	0	0	0	0	0	0	0
45	108	0	0	0	0	0	0	0	0
50	108	0	0	0	0	0	0	0	0
55	104	0	0	0	0	0	0	0	0
60	92	0	0	0	0	0	0	0	0
65	48	0	0	0	0	0	0	0	0
70	†								

Na de eerste injectie trad na faradiseeren van den linker boezem, voortdurend fibrilleeren op; dit ging 1 minuut na de volgende

inspuiting over. Weer trad na faradiseeren van den rechter boezem voortdurend fibrilleeren op, dat nu $\frac{3}{4}$ minuut na de volgende inspuiting ophield. Echter trad voor de 3e maal, nu bij prikkeling van den rechter boezem, voortdurend fibrilleeren op, dat direct overging na de toediening van de 4e inspuiting. Na de 5e injectie trad links bij een prikkelsterkte, die bij de vorige bepaling alleen fibrilleeren opgewekt had, nafibrilleeren op van een duur van $1\frac{1}{2}$ minuut. Na injectie van 35 mgr./p. Kg. was geen fibrilleeren meer op te wekken. Opgemerkt dient te worden, dat deze kat bij de opstelling van de proef wat meer bloed had verloren dan gewoonlijk het geval was.

Een enkele maal was de werking van Hydrochinine zoodanig, dat eerst na toediening van 125 mgr./p. Kg. geen fibrilleeren meer op te wekken was.

Chininum purissimum.

TABEL XI.

Chininum puriss. Gewicht kat: 2800 gram.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.		Klosafst.	duur	Klosafst.		Klosafst.	duur
0	148	205	+	105	$1\frac{1}{2}$ s.	210	+	145	1 s.
5	144	140	+	60	1 s.	140	+	100	1 s.
10	120	120	+	0	0	120	+	80	2 s.
15	116	80	+	0	0	100	+	30	2 s.
20	128	60	+	0	0	85	+	60	2 s.
25	116	60	+	0	0	80	+	40	3 s.
30	124	60	+	0	0	60	+	0	1 s.
35	116	0	0	0	0	40	+	0	0
40	120	0	0	0	0	0	0	0	0
45	100	0	0	0	0	0	0	0	0
50	96	0	0	0	0	0	0	0	0
55	80	0	0	0	0	0	0	0	0
60	64	0	0	0	0	0	0	0	0
65	†								

Uit tabel XI is te zien, dat de invloed van de eerste injectie chininum purissimum zoodanig geweest is, dat een sterkere prikkel

noodig was om fibrilleeren resp. nafibrilleeren te krijgen. Er was voor beide boezems een gelijke vermeerdering. Tevens was er een geringe frequentievermindering te constateeren.

De tweede injectie was de oorzaak, dat bij den rechter boezem geen nafibrilleeren meer opgewekt kon worden. Voor den linker boezem was dit eerst het geval bij een dosis van 35 mgr./p. Kg., dezelfde dosis als, waarbij de rechter boezem niet meer tot fibrilleeren was te brengen. Voor den linker boezem lag deze dosis nog even hooger en wel 40 mgr./p. Kg.

Bij de elfde injectie was er een lichte dilatatie van het hart. Bij de dosis van 65 mg./p. Kg. moest het dier als gesuccombeerd beschouwd worden.

Een invloed op de prikkelbaarheid als in bovengenoemd geval, vinden we niet in het volgende, n.l. Tabel XII.

TABEL XII.
Chininum puriss. Gewicht kat: 2200 gram.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.		Klosafst.	duur	Klosafst.		Klosafst.	duur
0	152	140	+	110	voortdurend	170	+	150	1 s.
5	144	140	+	120	2 s.	150	+	120	1 s.
10	152	130	+	110	1 s.	140	+	100	1 s.
15	148	120	+	90	1 s.	140	+	100	1 s.
20	136	110	+	90	2 s.	120	+	90	3 s.
25	136	110	+	80	1 s.	130	+	100	1 s.
30	140	110	+	80	2 s.	130	+	100	5 s.
35	124	110	+	80	1 s.	120	+	40	3 s.
40	116	100	+	50	1 s.	80	+	0	0
45	92	10	+	0	0	80	+	0	0
50	120	70	+	0	0	60	+	0	0
55	108	80	+	0	0	0	0	0	0
60	76	0	0	0	0	0	0	0	0
65	68	0	0	0	0	0	0	0	0

Hier ontstond in het begin bij het bepalen van de drempelwaarden voor den rechter boezem voortdurend fibrilleeren, dat na een inspuiting van chininum purissimum ophield. Daarna konden

weer op de normale wijze de waarden bepaald worden. In het verloop van de eerste 8 inspuitingen zien we, dat een voortdurende versterking van prikkel noodig is voor de bepalingen; tevens constateeren we een langzame vermindering van het aantal systolen per minuut.

Bij de dosis 45 mgr./p. Kg. is geen nafibrilleeren van den rechter boezem meer te verkrijgen.

Voor den linker boezem was dit het geval bij 40 mgr. en wat het fibrilleeren betreft bij 55 mgr./per Kg.

Voor den rechter boezem was na de 12e injectie (60 mgr./p. Kg.) met den sterksten stroom geen fibrilleeren meer op te wekken; 65 mgr./p. Kg. was hier de letale dosis.

Bij het onderstaande voorbeeld ontstond direct aan het begin voortdurend fibrilleeren, zoodat er geen beginwaarde genoteerd kon worden. (Tabel XIII).

Ongeveer 1 minuut na de inspuiting van 1,5 cc. van 1% oplossing chininum purissimum bij de kat met een gewicht van 3000 gram, hield dit fibrilleeren op en kon er weer bepaald worden.

TABEL XIII.
Chininum pur. Gewicht kat: 3000 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur		Klosafst.	Klosafst.	duur	
0		Voortdurend fibrilleeren.							
5	120	150	+	70	$\frac{1}{2}$ s.	125	+	75	$\frac{1}{2}$ s.
10	120	70	+	15	1 s.	115	+	30	1 s.
15	108	70	+	0	0	0	0	0	0
20	104	50	+	0	0	0	0	0	0
25	104	30	+	0	0	0	0	0	0
30	92	0	0	0	0	0	0	0	0
35	96	0	0	0	0	0	0	0	0
40	88	0	0	0	0	0	0	0	0
45	76	0	0	0	0	0	0	0	0
50	68	0	0	0	0	0	0	0	0
55	72	0	0	0	0	0	0	0	0
60	56	0	0	0	0	0	0	0	0
65	40	0	0	0	0	0	0	0	0
70	†								

De 2e injectie gaf vermindering van de prikkelbaarheid te zien. De frequentie was als na de eerste injectie.

Na toediening van 15 mgr./p. Kg. was in den linker boezem geen fibrilleeren meer op te wekken, terwijl de rechter boezem alleen nog maar fibrilleerde gedurende de prikkeling. De frequentie nam nu iets af; ze bleef dit doen gedurende de volgende inspuitingen. Bij de 13e inspuiting klopte het hart in een frequentie van 40 in de minuut en werd de proef stopgezet.

Een gunstig resultaat van chininum purissimum werd in onderstaand geval verkregen. (Tabel XIV.)

TABEL XIV.
Chininum pur. Gewicht kat: 2100 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur		Klosafst.	Klosafst.	duur	
0	120	150	+	75	$\frac{1}{2}$ s.	190	+	160	1 s.
5	120	85	+	0	0	120	+	80	2 s.
10	128	0	0	0	0	100	+	0	0
15	124	0	0	0	0	60	+	0	0
20	116	0	0	0	0	0	0	0	0
25	108	0	0	0	0	0	0	0	0
30	100	0	0	0	0	0	0	0	0
35	92	0	0	0	0	0	0	0	0
40	80	0	0	0	0	0	0	0	0
45	44	gedilateerd		0	0	0	0	0	0
50	28	0	0	0	0	0	0	0	0
	†								

Hier bleek, dat reeds na de eerste injectie met den sterksten stroom geen nafibrilleeren van den rechter boezem meer was te krijgen. Ook voor de andere kwaliteiten was een veel sterker stroom noodig dan vóór de inspuiting. De inductieklos moest voor de helft ingeschoven worden.

De 2e injectie was de oorzaak, dat ook voor den linker boezem geen nafibrilleeren meer te krijgen was, terwijl in den rechter boezem geen fibrilleeren meer op te wekken was. 20 mgr./p. Kg. was de dosis, waarbij het ook niet meer mogelijk was bij den linker boezem,

zoodat nu het geheele hart onprikkelbaar geworden was voor den door ons gebruikten prikkel. Na de 9e injectie ging het hart iets dilateeren en was de frequentie, die na de laatste injectie sterk was afgenomen, 44 in de minuut, zoodat de inspuitingen gestaakt werden.

We zien dus, dat na de eerste injectie van chininum purissimum de prikkelbaarheid niet geregeld sterk afneemt, maar ook wel geleidelijk. Hierbij is geen vaste regel aanwezig.

Hydrochinidine.

Het onderstaande is een voorbeeld van de werking van Hydrochinidine op het experimenteel fibrilleeren. (Tabel XV.)

TABEL XV.
Hydrochinidinum. Gewicht kat: 2600 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.		Klosafst.	duur	Klosafst.		Klosafst.	duur
0	148	180	+	125	1 s.	180	+	145	1½ s.
5	140	140	+	45	1 s.	100	+	40	½ s.
10	120	80	+	0	0	75	+	0	0
15	120	0	0	0	0	0	0	0	0
20	120	0	0	0	0	0	0	0	0
25	100	0	0	0	0	0	0	0	0
30	108	0	0	0	0	0	0	0	0
35	100	0	0	0	0	0	0	0	0
40	60	0	0	0	0	0	0	0	0
45	44	0	0	0	0	0	0	0	0
50	†								

De tweede injectie maakt, dat in den linker en rechter boezem geen nafibrilleeren meer te verkrijgen is.

De werking van de eerste injectie was zoodanig, dat om nog nafibrilleeren te krijgen een sterkere prikkel gegeven moest worden. Voor het verkrijgen van fibrilleeren behoefde de prikkel lang niet zoo veel versterkt te worden. Er had een geringe frequentie-

vermindering plaats. De derde injectie gaf een volledige resistentie tegenover fibrilleeren. Bij een dosis van 50 mgr./p. Kg. ging het hart stilstaan.

We zien hier dus een goede antifibrilleerende werking van Hydrochinidine.

Ook het volgende voorbeeld (Tabel XVI) laat een dergelijk resultaat van de werking zien.

TABEL XVI.
Hydrochinidine. Gewicht kat: 2500 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.		Klosafst.	duur	Klosafst.		Klosafst.	duur
0	144	170	+	145	1 s.	190	+	180	15 s.
5	132	150	+	95	1½ s.	165	+	125	½ s.
10	128	40	+	0	0	115	+	50	½ s.
15	112	0	0	0	0	50	+	0	0
20	108	0	0	0	0	0	0	0	0
25	88	0	0	0	0	0	0	0	0
30	64	0	0	0	0	0	0	0	0
35	44	0	0	0	0	0	0	0	0
40	36	0	0	0	0	0	0	0	0

†

De linker boezem van deze kat ging veel eerder tot nafibrilleeren over dan de rechter en de duur ervan was bij de drempelwaarde ook veel langer. Na de eerste injectie moest vooral voor de drempelwaarde voor nafibrilleeren een veel sterkere prikkel gebruikt worden dan om fibrilleeren te krijgen. Bij de tweede toediening van Hydrochinidine was bij den rechter boezem geen nafibrilleeren meer op te wekken. Voor den linker boezem was dit bij de volgende inspuiting het geval, dus bij de dosis van 15 mgr./p. Kg., maar tevens was bij deze hoeveelheid in den rechter boezem geen fibrilleeren meer op te wekken. Bij de 4e injectie was in de geheele voorkamer geen fibrilleeren meer op te wekken.

We zien dus, dat het nafibrilleeren niet meer op te wekken was in den rechter boezem na de 2e injectie en in den linker boezem niet meer na de 3e injectie. De linker boezem was echter ook in den

normalen toestand, voor de insputing, veel gevoeliger voor fibrilleeren. De zwakste van de gebruikelijke stroomen gaf hier een nafibrilleeren van behoorlijken duur.

In het onderstaande voorbeeld (tabel XVII) was bij het begin van de proef voortdurend fibrilleeren van de boezems aanwezig. De frequentie van de kamers bedroeg bij dit fibrilleeren 96 systolen in de minuut. Dit fibrilleeren verdween 10 seconden na de insputing van 1,2 cc. 3% oplossing van Hydrochinidinum. (Het gewicht van de kat was 2350 gr.).

TABEL XVII.
Hydrochinidinum. Gewicht kat: 2350 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur		Klosafst.	Klosafst.	duur	
0		voortdurend fibrilleeren							
		10 seconden na insputing ging het over							
5	136	150	+	70	1½ s.	190	+	130	4 s.
10	128	120	+	40	1½ s.	150	+	120	1 s.
15	128	90	+	0	½ s.	150	+	120	½ s.
20	128	70	+	0	0	110	+	75	3 s.
25	128	60	+	0	0	60	+	40	½ s.
30	120	0	0	0	0	0	0	0	0
35	108	0	0	0	0	0	0	0	0
40	100	0	0	0	0	0	0	0	0
45	60	0	0	0	0	0	0	0	0
50	56	0	0	0	0	0	0	0	0
55	68	0	0	0	0	0	0	0	0
60	56	0	0	0	0	0	0	0	0
65	48	0	0	0	0	0	0	0	0
70	60	0	0	0	0	0	0	0	0
75	60	0	0	0	0	0	0	0	0
80	60	0	0	0	0	0	0	0	0
85	72	0	0	0	0	0	0	0	0
90	52	0	0	0	0	0	0	0	0

Na deze insputing konden weer de drempelwaarden bepaald worden. Ook hier was weer bij den linker boezem met zwakker prikkels fibrilleeren en nafibrilleeren op te wekken dan bij den

rechter boezem. Na de 3e injectie moest voor den rechter boezem de sterkste stroom gebruikt worden om fibrilleeren te krijgen, terwijl dit voor den linker gelukte met een veel zwakkeren faradischen stroom. De minimum dosis, waarbij geen nafibrilleeren meer op te wekken viel, waren respectievelijk voor den rechter en linker boezem 20 en 30 mgr./p. Kg. Dit laatste getal was ook de dosis, waarbij zoowel rechts als links geen boezemfibrilleeren meer mogelijk was. Van de 2e injectie af bleef de frequentie een poos gelijk, na de 6e injectie trad een geleidelijke daling op.

Bij de dosis van 55 mgr./p. Kg. werkte het hart irregulair en dilateerde wat. Bij de 18e injectie was de frequentie 52 in de minuut.

Niet altijd was het resultaat met Hydrochinidine als hierboven-beschreven, het volgende mag zulks verduidelijken. (Tabel XVIII.)

TABEL XVIII.
Hydrochinidine. Gewicht kat: 2450 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem			Linker boezem		
		drempelw. boezemfibr.	drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.	drempelw. nafibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur	Klosafst.	Klosafst.	duur
0	160	150 +	110	3 s.	170 +	160	3 s.
5	168	140 +	90	2 s.	160 +	130	2 s.
10	164	140 +	100	3 s.	150 +	120	3 s.
15	164	130 +	70	3 s.	130 +	80	5 s.
20	168	110 +	50	3 s.	110 +	80	3 s.
25	160	90 +	20	5 s.	90 +	50	3 s.
30	156	80 +	20	2 s.	90 +	40	2 s.
35	156	80 +	20	3 s.	90 +	70	3 s.
40	144	60 +	0	10 s.	80 +	50	2 s.
45	128	10 +	0	0	80 +	10	2 s.
50	120	0 0	0	0	20 +	0	0
55	112	0 0	0	0	0 0	0	0
60	92	0 0	0	0	0 0	0	0
65	76	0 0	0	0	0 0	0	0
70	64	0 0	0	0	0 0	0	0
75	†						

De beginwaarden waren geheel normaal. De eerste injectie gaf een lichte frequentieverhooging en de drempelwaarden voor de

prikkels stegen over alle kwaliteiten. De 3 volgende injecties, over het gebruikelijke tijdsverloop, veroorzaakten geen daling van de frequentie, maar alleen een geleidelijke vermindering van de prikkelbaarheid. Na de dosis van 45 mgr./p. Kg. kon bij den rechter boezem geen nafibrilleeren verkregen worden. De volgende injectie maakte dit ook onmogelijk voor den linker boezem, terwijl nu rechts ook geen fibrilleeren meer op te wekken was. Na 55 mgr./p. Kg. waren beide boezems resistent tegen fibrilleeren. Na de 13e injectie trad er een dilatatie van het hart op en na 75 mgr./p. Kg. gaf de hartspier het op. Dit was dus, in vergelijking met de andere voorbeelden, wel een hooge minimum dosis, waarbij geen fibrilleeren optrad. Toch was dit in het geheel geen uitzondering. In enkele andere gevallen moest ik wel de dosis 50 mgr./p. Kg. toedienen om fibrilleeren te voorkomen. Echter was in dat geval de minimum dosis, waarbij geen nafibrilleeren optrad, veel geringer en wel 5 mgr./p. Kg.

Chinidinum purissimum.

Het volgende (tabel XIX) geeft een beeld over de werking van chinidinum pur.

TABEL XIX.

Chinidinum pur. Gewicht kat: 2900 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem			Linker boezem		
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.	
		Klosafst.	Klosafst.	duur	Klosafst.	Klosafst.	duur
0	140	170	+	140	voortdurend fibrilleeren		
5	132	135	+	0	1 s.	160	+
10	116	40	+	0	0	90	+
15	124	0	0	0	0	0	0
20	116	0	0	0	0	0	0
25	104	0	0	0	0	0	0
30	100	0	0	0	0	0	0
35	92	0	0	0	0	0	0
40	72	0	0	0	0	0	0
45	64	0	0	0	0	0	0
50	36	0	0	0	0	0	0
55	†						

Bij het faradiseeren van den rechter boezem ontstond voortdurend fibrilleeren. Dit kon worden stopgezet door injectie van 1.5 cc. 1% chinidinum purissimum. Er was nu voor den rechter boezem nog even nafibrilleeren te krijgen, voor den linker boezem ging het gemakkelijker. De volgende injectie maakte het voor den rechter boezem onmogelijk, terwijl links nafibrilleeren nog even op te wekken was. De dosis 15 mgr./p. Kg. veranderde het hart in een toestand, waarin geen fibrilleeren meer te verkrijgen was. De 10e injectie was voor het hart een letale dosis. Hierbij dient nog opgemerkt te worden, dat bij deze proef in de vena jugularis ingespoten werd.

Ook een goede werking, alhoewel wat minder, had het chinidinum pur. in de volgende proef. (Tabel XX.)

TABEL XX.
Chinidinum purissimum. Gewicht kat: 2400 gr.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.		Klosafst.	duur	Klosafst.		Klosafst.	duur
0	216	150	+	120	8 s.	200	+	160	2 s.
5	180	130	+	60	3 s.	120	+	90	2 s.
10	104	110	+	100	6 s.	110	+	70	2 s.
15	140	80	+	60	2 s.	80	+	50	4 s.
20	144	10	+	0	0	30	+	10	3 s.
25	128	0	0	0	0	0	0	0	0
30	96	0	0	0	0	0	0	0	0
35	60	0	0	0	0	0	0	0	0
40	56	0	0	0	0	0	0	0	0
45	†								

Het hart klopte in het begin in een vrij hooge frequentie. Fibrilleeren, vooral voor den linker boezem, was gemakkelijk op te wekken. Na de eerste injectie was voor dezen boezem direct al een veel sterkere prikkeling noodig om nog nafibrilleeren te krijgen, maar ook voor den rechter.

Hier was fibrilleeren echter nog ongeveer met dezelfde stroomsterkte te verkrijgen. De frequentie werd matig beïnvloed; er had

een geringe daling plaats. De 2e injectie had niet zooveel invloed meer op de drempelwaarde voor nafibrilleeren. Bij den rechter boezem was zelfs gemakkelijker nafibrilleeren op te wekken. De frequentie was echter aanmerkelijk afgenomen. Bij de volgende injectie werd de antifibrilleerende werking veel sterker en bij de dosis van 25 mgr./p. Kg. was voor den geheelen boezem met den sterksten stroom geen fibrilleeren meer op te wekken. Intusschen was de frequentie lichtelijk gestegen; bij het voortzetten van de insputingen nam deze weer af. Bij de dosis van 45 mgr./p. Kg. gaf het hart het op.

Nog een voorbeeld moge de werking van chinidinum purissimum duidelijk maken. (Tabel XXI.)

TABEL XXI.
Chinidinum purissimum. Gewicht kat: 4200 gram.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.		Klosafst.	duur	Klosafst.		Klosafst.	duur
0	140	215	+	200	10 s.	165	+	160	$\frac{1}{2}$ m.
5	144	140	+	20	$\frac{1}{2}$ s.	160	+	100	$\frac{1}{2}$ s.
10	116	20	+	0	0	0	0	0	0
15	116	0	0	0	0	0	0	0	0
20	60	0	0	0	0	0	0	0	0
25	52	0	0	0	0	0	0	0	0
30	40	0	0	0	0	0	0	0	0
35	24	0	0	0	0	0	0	0	0
†									

Direct al zien we na de eerste injectie een sterke vermindering van de drempelwaarde voor nafibrilleeren bij den rechter boezem. Deze is niet zoo sterk voor den linker boezem. De 2e injectie maakt, dat het geheele linker atrium refractair is voor fibrilleeren, terwijl voor het rechter met een sterken prikkel, nog even fibrilleeren te verkrijgen is. Na deze insputing had ook een frequentiedaling plaats. De volgende periodieke toediening maakte nu ook het rechter atrium onprikkelbaar.

Bij de 4e insputing trad een lichte dilatatie van het hart op en

hield het hart bij de 7e injectie op met kloppen. Een dergelijk goed resultaat verkreeg ik ook bij een geval, waarbij in het begin van de proef voortdurend boezemfibrilleeren aanwezig was. Dit verdween 2—3 minuten na inspuiting van de gebruikelijke dosis. De daarop volgende inspuiting maakte het onmogelijk nafibrilleeren in één van de beide boezems op te wekken, terwijl in het linker atrium met den sterksten prikkel nog even fibrilleeren was te krijgen. De 3e injectie maakte de beide boezems refractair.

Minder goed was de werking in het onderstaande voorbeeld. (Tabel XXII.)

TABEL XXII.
Chinidinum purissimum. Gewicht kat: 2800 gram.

mgr./Kg.	freq.	Rechter boezem				Linker boezem			
		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.		drempelw. boezemfibr.		drempelw. nafibr.	
		Klosafst.		Klosafst.	duur	Klosafst.		Klosafst.	duur
0	184	160	+	130	2 s.	190	+	160	+
5	168	140	+	110	2 s.	180	+	150	+
10	156	120	+	40	2 s.	140	+	110	+
15	136	80	+	0	0	110	+	100	+
20	128	60	+	0	0	60	+	20	+
25	108	0	0	0	0	0	0	0	0
30	96	0	0	0	0	0	0	0	0
35	72	0	0	0	0	0	0	0	0
40	84	0	0	0	0	0	0	0	0
45	68	0	0	0	0	0	0	0	0
50	68	0	0	0	0	0	0	0	0
55	52	0	0	0	0	0	0	0	0
60	60	0	0	0	0	0	0	0	0
65	44	0	0	0	0	0	0	0	0
70	48	0	0	0	0	0	0	0	0
75	†								

Zooals te zien is, hadden hier de eerste twee injecties weinig gevolg, alleen moest er wat sterkere stroom gebruikt worden en had een geringe daling van de frequentie plaats. De 3e injectie maakte, dat er in den rechter boezem geen nafibrilleeren te verkrijgen was. Het linker atrium was weinig veranderd. Ook na de

volgende toediening was deze boezem, hoewel een veel sterkere prikkel gebruikt moest worden, nog niet refractair. De minimum dosis, waarbij geen fibrilleeren en nafibrilleeren meer te krijgen was, bedroeg in dit geval 25 mgr. De letale dosis was 75 mgr., alles per Kg. gewicht van het proefdier.

Om nu de minimale doses voor deze vier onderzochte stoffen te kunnen vergelijken, heb ik de uitkomsten van deze proevenreeksen in vier tabellen ondergebracht. (Tabel XXIII, XXIV, XXV en XXVI.)

Nemen we voor elke stof van elke kolom het gemiddelde, dan geven deze waarden een inzicht over de werkzame dosis en kunnen we ze onderling vergelijken. Het resultaat is in de volgende tabel verwerkt. (Tabel XXVII.)

In deze tabellen zijn niet opgenomen de proefreeksen, die volgens de eerste methode verricht werden. Ga ik echter de uitkomsten hiervan na, dan komen die met de bovengenoemde gemiddelden overeen.

TABEL XXIII.
Hydrochinine.

Datum	Rechter boezem		Linker boezem	
	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt
26-8	20	25	35	40
27-8	30	35	35	45
1-9	15	30	35	40
2-9	15	15	15	15
2-9	25	30	50	55
3-9	20	40	25	50
9-9	25	35	35	35
10-9	20	25	30	40
16-9	30	30	30	35
17-9	30	45	40	45
8-10	45	75	55	70
12-11	45	125	65	125
16-11	15	40	15	50
17-11	40	45	40	50
17-11	35	60	55	75

Uit de tabellen blijkt, dat de Chinidinegroep een betere werking heeft dan de Chininegroep.

Het Chinidinum purissimum wint het, vooral wat het tegengaan van het nafibrilleeren betreft, van de Hydrochinidine. Het verschil tusschen Chinine en Hydrochinine is duidelijk. Deze laatste heeft de slechtste werking. Doch ook bleek dat chinidine de giftigste stof was. De letale dosis is lager, zooals uit de voorbeelden te zien is.

Bekijken we nu eens de resultaten uit de publicaties van de laatste jaren over deze materie.

HOLTKAMP kwam in 1936, tot de conclusie, dat Hydrochinine en Hydrochinidine zeer goede antifibrilleerende eigenschappen hadden, terwijl Chinidinum pur. deze in geringer mate bezat.

De gevolgde methode is die, welke ik in het begin van dit hoofdstuk beschreven heb, maar die ik verlaten heb, omdat ze niet heelemaal de juiste verhoudingen weergeeft, hoewel ze een goede indruk geeft van de al of niet antifibrilleerende werking van een stof.

TABEL XXIV.
Chininum purissimum.

Datum	Rechter boezem		Linker boezem	
	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt
16-9	20	20	25	25
16-9	10	35	35	40
17-9	5	25	15	25
21-9	5	10	10	20
22-9	10	25	25	25
22-9	10	15	10	20
23-9	25	30	30	30
23-9	20	20	25	25
24-9	20	25	30	35
24-9	15	25	25	25
30-9	15	30	15	15
1-10	45	60	40	55
13-11	55	95	75	100
14-11	15	30	25	35
16-11	50	75	75	100

Ik heb in mijn eerste proeven dien prikkel, die nog fibrilleeren opleverde, gezocht. De getallen zijn dan ook niet zonder meer te vergelijken; daarom moeten we ons bepalen tot de conclusies. De gunstige werking van Hydrochinine beschreven op blz. 11 e.v. van HOLTkamp's dissertatie vond ik niet, integendeel, Hydrochinine was bij mij de stof, waarmee ik het minste succes had. Beter komen onze resultaten, verkregen met Hydrochinidine overeen. Vergelijken we de dosis, waarbij HOLTkamp met den sterksten faradischen prikkel geen fibrilleeren kon krijgen, met mijn minimum dosis hiervoor, dan is daar overeenstemming. Van Chininum purissimum geeft HOLTkamp een voorbeeld, waarbij het bijna geen werking heeft en een, waarbij deze behoorlijk was. Mijn ervaring met Chininum pur. is, dat in het algemeen de antifibrilleerende werking matig is. Van Chinidinum pur. zegt HOLTkamp, dat deze stof geen sterke antifibrilleerende werking heeft. Voor mij is Chinidine echter de stof, die deze eigenschap het meest bezit van

TABEL XXV.
Hydrochinidine.

Datum	Rechter boezem		Linker boezem	
	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt
4-9	10	15	20	25
5-9	10	15	10	15
7-9	10	15	15	20
7-9	15	20	20	20
8-9	20	30	30	30
12-9	20	25	30	30
25-9	20	25	30	30
29-9	20	20	20	20
12-10	40	40	40	40
13-10	45	50	50	55
13-10	5	10	10	15
14-10	10	15	15	15
15-10	20	20	20	45
16-10	15	15	15	20
17-10	20	20	20	25
19-10	15	30	25	30

alle vier. Volgens SANCHES, oefent Chinidine pur. in het geheel geen invloed uit op het fibrilleeren door faradisatie opgewekt en zouden alleen Hydrochinidine, Hydrochinine, epichinine en apochinine een dempende werking hebben.

Van de 13 proeven met Chinidine purissimum, waarbij hij verschillende doses, varieerende tusschen 5—15 mgr./p. Kg., gebruikte, vond hij eenmaal bij 15 mgr./p. Kg. en eenmaal bij 13 mgr./p. Kg. een zwak positieve werking. In alle andere gevallen geen werking.

Gebleken is, zegt SANCHES, dat de werking van Chinidine uit

TABEL XXVI.
Chinidine purissimum.

Datum	Rechter boezem		Linker boezem	
	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	min. dosis, waarbij geen fibrilleeren optreedt
11-9	15	25	20	25
11-9	15	25	25	25
14-9	10	15	15	15
15-9	15	20	15	25
15-9	15	15	25	30
14-9	15	25	25	25
25-9	10	15	10	10
25-9	10	15	10	15
28-9	15	20	15	25
29-9	20	35	30	35
29-9	15	25	25	25
4-10	15	30	30	30
9-10	20	25	25	25
10-10	15	30	20	30
10-10	15	20	15	25
12-10	15	20	20	35
13-10	5	15	5	15
27-10	10	15	15	15
28-10	20	25	25	25
29-10	30	35	35	45
30-10	20	35	35	35
31-10	10	25	10	25

den handel aan een regelmatig daarin voorkomend percentage ($\pm 20\%$) Hydrochinidine te danken is.

Dezen indruk heb ik niet gekregen uit het resultaat van mijn proeven.

TABEL XXVII.

Naam van de stof	Rechter boezem		Linker boezem	
	Gem. v. min. doses, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen fibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen fibrilleeren optreedt
Hydrochinine	27.3	43.8	37.5	51.3
Chinine	21.3	35.3	30.7	38
Hydrochinidine	18.4	22.8	23	27
Chinidinum purissimum	15	23.2	20.4	25.4

SIEMELINK, die o.a. Hydrochinidinum en Chinidinum op het experimenteele boezemfibrilleeren onderzocht, vond voor hydrochinidine een goede werking, zelfs zoo, dat deze stof de werking van alle andere onderzochte stoffen overtrof (dissertatie 1937). Ook voor chinidinum purum vond hij een gunstig resultaat, alhoewel deze stof wat minder giftig was dan de vorige. Daar zijn methode dezelfde is als die van mij, kunnen we de uitkomsten vergelijken.

Voor Chinidinum pur. en Hydrochinidinum vond hij de volgende gemiddelde waarden. (Tabel XXVIII.)

TABEL XXVIII.

Naam van de stof	Rechter boezem		Linker boezem	
	Gem. v. min. doses, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen fibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen fibrilleeren optreedt.
Chinidinum pur.	17	19	19	21
Hydrochinidinum	12.5	16.9	15.1	18.1

Een goede overeenkomst met mijn gemiddelde waarden, voor Hydrochinidine, een nog gunstiger dan voor Chinidinum purissimum.

LEWIS vond ook, dat Hydrochinidine sterker werkte dan chinidine, vermeldt echter niet, of het chinidinum pur. betrof.

Beschouwen we de uitkomsten van deze proeven met die behandeld in Hoofdstuk III, dan is bij de Hydroverbindingen de verlenging van het refractair stadium het grootst. Voor Hydrochinine bedroeg dit gemiddelde $154\frac{2}{3}\%$, voor Hydrochinidine $188\frac{2}{3}\%$. Voor deze laatste stof vond ik een goede antifibrilleerende werking, maar niet zoo goed voor de eerste, die toch een aanmerkelijke verlenging van het refractair stadium liet zien. Bij chinidinum pur. dat een goede antifibrilleerende werking had, werd het kleinste percentage voor verlenging van het refractair stadium gevonden. Het criterium ligt dus niet in de mate van verlenging van het refractair stadium alleen, hoewel dit zeer zeker van beteekenis is. Voor verschillende stoffen, die toch een geringe anti-fibrilleerende werking hadden, werd wel een verlenging van het refractair-stadium gevonden.

DE BOER zegt, dat het fibrilleeren is stop te zetten:

1. door middel van een prikkel een andere golf tegen de circuleerende contractiegolf in te sturen; beide golven blusschen elkaar uit. In het experiment van de „gehaüfte extrasystolie” kon zulks gelukken, maar bij boezemfibrilleeren is dit practisch niet te bereiken. Men weet niet waar de golf is op het moment, waarop men de prikkel toedient. Met een faradische prikkeling is het beter uitvoerbaar, en zooals we gezien hebben, is dit aan DE BOER ook gelukt. Doch dit is alleen van belang voor de experimenten. In de kliniek hebben we iets anders noodig.
2. Een tweede middel om fibrilleeren te doen ophouden is chinine. Het refractair-stadium wordt er door verlengd. We hebben gezien, dat bij het fibrilleeren de ring van het refractair-stadium intermitterend geopend en gesloten was.

Volgens de verklaring van DE BOER over de werking van chinine bij het boezemfibrilleeren blijft de ring onder den invloed van chinine gesloten, en loopt de golf dood op het refractair-stadium. Maar door verlenging van het refractair-stadium neemt de snelheid van de prikkelgeleiding af, dus een verlangzaming van de snelheid van de beweging. De duur van de cirkelgang van de prikkelgolf wordt langer. Het fibrilleeren wordt hierdoor in de hand gewerkt.

Gedurende een kortere ronde kan de golf op zijn eigen refractair-stadium doodloopen.

Bij een verlenging van het refractair-stadium hebben we een slechtere metabole toestand gekregen. Maar ook hoe slechter de metabole toestand, des te langer het refractair-stadium. Is het refractair-stadium zoo lang als de duur van een sinus-periode, dan kan elke sinusimpuls fibrilleeren opleveren. Dit fibrilleeren zou niet te genezen zijn, het ontstaat direct weer.

Door chinine, zegt DE BOER, wordt het refractair-stadium verlengd, en dit is daarom van zooveel belang, omdat de duur van de sinus-periode zoo sterk toegenomen is door vermindering van de frequentie. Chinine en chinidine werken op 't fibrilleeren, doordat de contractiegolf op het verlengde refractair-stadium stoot en uitgebluscht wordt. Maar de metabole-toestand van de boezems is door chinine verslechterd. Hij noemde de werking van chinine daarom een therapeutisch paradox. Chinine geneest het fibrilleeren door de toestand, waarbij die ontstond, te verslechteren. DE BOER waarschuwt er daarom tegen, om, wanneer het fibrilleeren eenmaal genezen is, ermee door te gaan het middel te geven. Doordat het fibrilleeren opgehouden is, kan de spier zich herstellen, maar wordt er nu nog chinine toegediend, dan kan onder den invloed hiervan de metabole-toestand achteruitgaan en de gelegenheid tot het optreden van fibrilleeren weer geschapen worden.

De slechte metabole toestand van de boezems kon DE BOER ook afleiden uit de electrogrammen. Hoe slechter de toestand van de boezems was, des te sterker de verdubbeling van de P-uitslag. Na een lange compensatoire pauze is de verdubbeling minder sterk.

Uit de P-uitslag is op te maken, of de boezems in een toestand van praedispositie tot fibrilleeren verkeerden.

LEWIS zegt omtrent de werking van chinine op het fibrilleeren, dat er twee hoofdwerkingen te onderscheiden zijn, en wel verlenging van het refractair-stadium en als tweede de verlangzaming van de prikkelgeleiding in de voorkamerwand.

Het laatste zou de circuleerende beweging onderhouden, het eerste niet. Het is nu de vraag, welke het wint.

Maar ook, als door verlenging van het refractair-stadium de oorspronkelijke baan niet gebruikt kan worden, behoeft het fibrilleeren niet op te houden, als er nog een andere langere baan

openstaat. Daarmee gaat gepaard een verlangzaming van de oscillatie-frequentie.

BOEKELMAN vatte de werking van chinine op het voorkamerwoelen als volgt samen:

1. Vermindering van de prikkelbaarheid van het myocard.
2. Verlenging van de refractair-periode.
3. Directe verlangzaming van de A-V-geleiding.
4. Vermindering van de contractiliteit van de spier (DE BOER).
5. Verlangzaming van de intra-auriculaire geleiding (LEWIS).

Bekijken we nog eens het resultaat van de proeven, dan zien we, dat hydrochinine en hydrochinidine een sterkere verlenging van het refractair-stadium hebben dan chinine en chinidine en dat we de sterkste frequentievermindering hebben bij de chinine-groep. De verlenging van het refractair-stadium voor Hydrochinidine bedroeg $188\frac{2}{3}\%$, voor Hydrochinine $154\frac{2}{3}\%$, voor Chinine 86% en voor Chinidine $77\frac{1}{2}\%$.

De afname van de frequentie bedroeg voor elk resp. 52.9% , 64.7% , 63.5% en 42.6% .

De afname van de prikkelbaarheid is sterker bij hydrochinidine en chinidine dan bij Hydrochinine en chinine. Bij deze laatste veranderde de prikkelbaarheid bijna in het geheel niet. Uit de proeven van Hoofdstuk IV bleek, dat chinidine de beste anti-fibrillerende werking had; daarop volgden resp. Hydrochinidine, chinine, terwijl Hydrochinine de antifibrillerende werking het minst bezat.

Chinidine met zijn zeer goede antifibrillerende werking en matige toename van het refractair-stadium in vergelijking met de andere stoffen had de geringste afname van de frequentie. Bij verdergaande vergiftiging zag ik bij deze stof het gehalveerdrythme optreden, hetgeen erop wees, dat de duur van het refractair-stadium, die van de sinus-periode overtrof. De vraag doet zich nu voor, of de verhouding van de toename van het refractair-stadium ten opzichte van de duur van een sinus-periode bij chinidine niet groter is dan bij de andere onderzochte stoffen, waarbij wel is waar de verlenging van het refractair-stadium groter is, maar ook een sterkere vermindering van de frequentie aanwezig is. Dus dat de relatieve duur van het refractair-stadium, d.i. de verhouding tusschen de duur van het refractair-stadium en de duur van de sinusperiode voor chinidine groter is dan voor de andere chininepraeparaten.

Een verlenging van den relatieven duur van het refractair-stadium heeft tot gevolg, dat de duur van de A.-V.-periode toeneemt, de contractiliteit afneemt en de prikkelgeleiding verlangzaamt.

Als maat voor de snelheid der prikkelgeleiding neemt men de breedte van den R-uitslag.

Daarom heb ik in het verloop van de vergiftiging van elke der vier stoffen de electrogrammen opgenomen en voor elke stof de breedte van den R-uitslag nagegaan.

Gebruikt werd een Eiga-snaargalvanometer. Het kikkerhart werd in situ gesuspenderd en volgens de directe methode afgeleid n.l. één electrode aan de punt en één aan de boezems.

Nadat eerst de electrogrammen opgenomen waren vóór de vergiftiging, werden vervolgens 5—10—15—30—45 min. na inspuiting van een der vier stoffen weer de electrogrammen opgenomen.

Eén mgr. per gram kikker werd ingespoten. Met deze dosis was echter na 30—45 min. het hart in vele gevallen sterk vergiftigd, vooral wanneer chinidine ingespoten was. Het hart was gedilateerd en ontledigde zich gedurende de systole vaak niet geheel.

De systole duurde langer, de contractiliteit was afgenomen. Hier was de prikkelgeleiding slecht.

Bij het weergeven van de vermeerdering van de verbreeding van den R-uitslag in het verloop van de vergiftiging heb ik mij hier bepaald tot die van 15 min. na de inspuiting.

De getallen luiden als volgt: (Tabel XXIX)

We zien dus dat de breedte van den R-uitslag onder den invloed van Hydrochinidinum en chinidinum purissimum meer toeneemt dan onder den invloed van chininum en hydrochininum. Deze laatste stof heeft een wat sterkeren invloed erop dan chinine, terwijl hydrochinidine de prikkelgeleiding meer vertraagt dan chinidinum purissimum. In een verder stadium van de vergiftiging constateerde ik echter vaak, dat onder den invloed van chinidine de prikkelgeleiding meer afnam. We hebben hier dus wel een aanwijzing, dat in den relatieven duur van het refractair-stadium een maatstaf voor de antifibrillerende werking zou kunnen liggen.

Een vermeerdering van de grootte van den relatieven duur van het refractair-stadium, dus een grooter worden van de verhouding

TABEL XXIX.

No.	Duur v/d R-uitslag vóór de vergiftiging.	Duur v/d R-uitslag 15 min. na inspuiting.
<i>Chinine.</i>		
I	$\frac{1}{20}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec.
II	$\frac{1}{15}$ „	$\frac{1}{15}$ „ (Later wel een
III	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{15}$ „ geringe ver-
IV	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{15}$ „ meerdering.)
V	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{2}{15}$ „
VI	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{10}$ „
<i>Hydrochinine.</i>		
I	$\frac{1}{20}$ sec.	$\frac{1}{10}$ sec.
II	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{15}$ „
III	$\frac{1}{15}$ „	$\frac{2}{15}$ „
IV	$\frac{1}{15}$ „	$\frac{1}{10}$ „
V	$\frac{1}{15}$ „	$\frac{1}{10}$ „
VI	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{3}{20}$ „
<i>Chinidinum pur.</i>		
I	$\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{10}$ sec.
II	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{5}$ „
III	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{3}{20}$ „
IV	$\frac{1}{15}$ „	$\frac{2}{15}$ „
V	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{5}$ „
VI	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{10}$ „
<i>Hydrochinidine.</i>		
I	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{3}{10}$ sec.
II	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{5}$ „
III	$\frac{1}{15}$ „	$\frac{1}{5}$ „
IV	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{10}$ „
V	$\frac{1}{15}$ „	$\frac{1}{10}$ „
VI	$\frac{1}{20}$ „	$\frac{1}{5}$ „

tussen den duur van het refractair-stadium en den duur van de sinus-periode, beteekent een slechter worden van den metabolen toestand.

Bij het verklaren van de werking van chinine op het boezem-fibrilleeren heeft DE BOER gewezen op de verlenging van het refractair-stadium en het slechter worden van den metabolen toestand.

Verlenging van den duur van het refractair-stadium gaf een

slechter worden van den metabole toestand; er zijn dus echter aanwijzingen, dat de verlenging van het refractair-stadium, waarmee dan bedoeld wordt het residu-refractair-stadium — immers een toename van het periodische refractair-stadium hebben we bij krachtiger worden van een systole — voor de verklaring van de antifibrilleerende werking moet gezien worden in haar verhouding tot den duur van de sinus-periode. Deze verklaring zou dan passen in het kader van de theorie van DE BOER en deze theorie ondersteunen.

Een nader en dieper gaand onderzoek zal echter noodig zijn, waarbij dan onder anderen verschillende doseeringen en het beeld van de vergiftiging in een verder stadium bestudeerd zullen moeten worden.

Electrogrammen van elke der vier onderzochte stoffen in het verloop van hun vergiftiging volgen hier.

CHININUM.

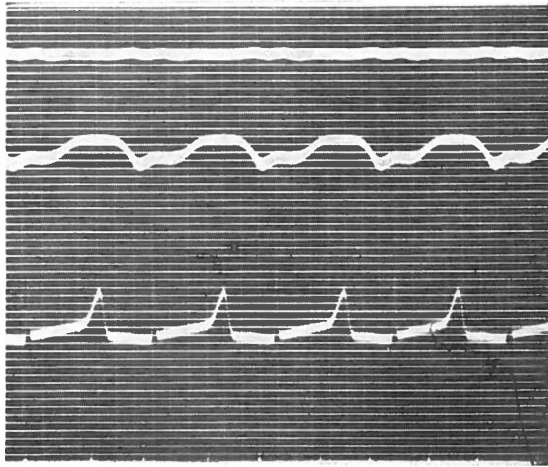


Fig. 25.

Het electrogram van een kikker van 28 gr. voor de inspuiting met chininum.

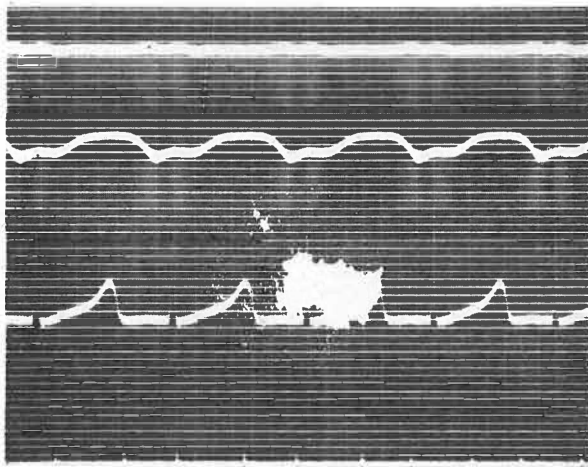


Fig. 26.

De curve 5 min. na inspuiting van 1 mgr. per gr. kikker chininum pur.

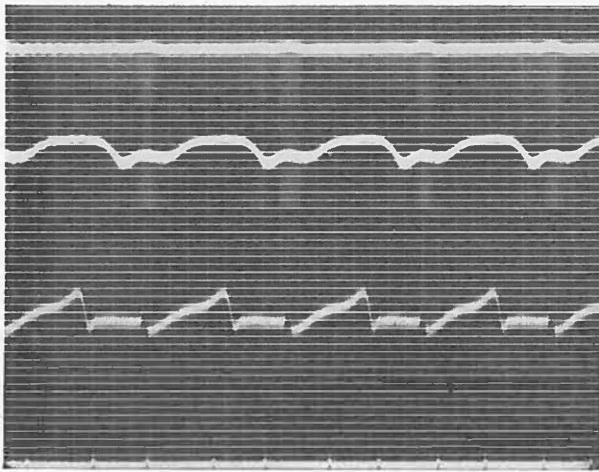


Fig. 27.

De curve 10 min. na inspuiting van 1 mgr. per gr. kikker chininum pur.

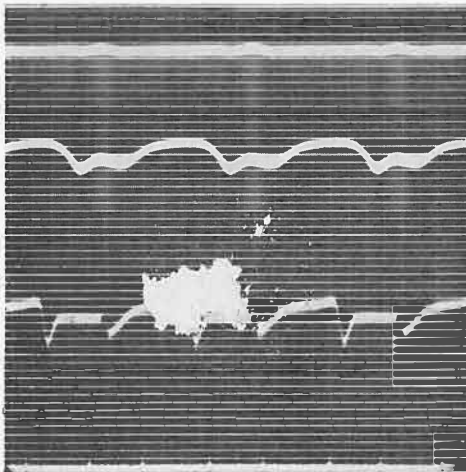


Fig. 28.

De curve 15 min. na inspuiting van 1 mgr. per gr. kikker chininum pur.

HYDROCHININE.

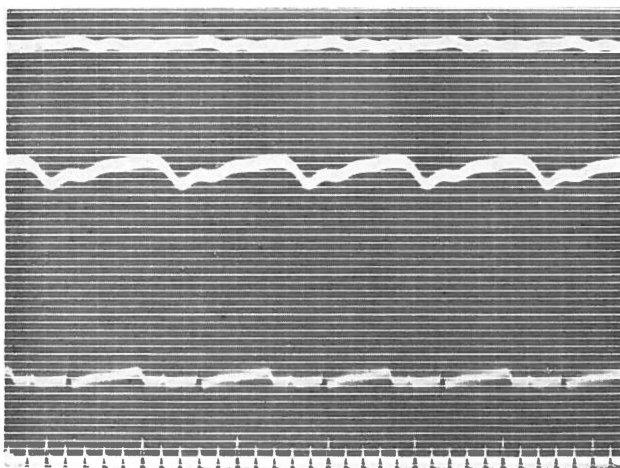


Fig. 29

Het electrogram van een kikker voor de inspuiting.

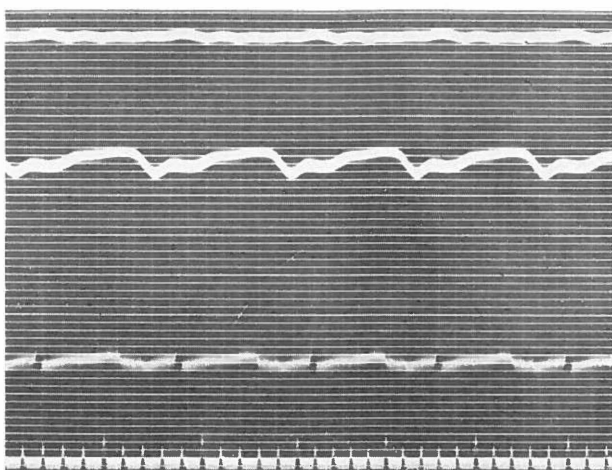


Fig. 30.

Het beeld van vergiftiging 5 min. na inspuiting van Hydrochinine bij de kikker uit de vorige fig.

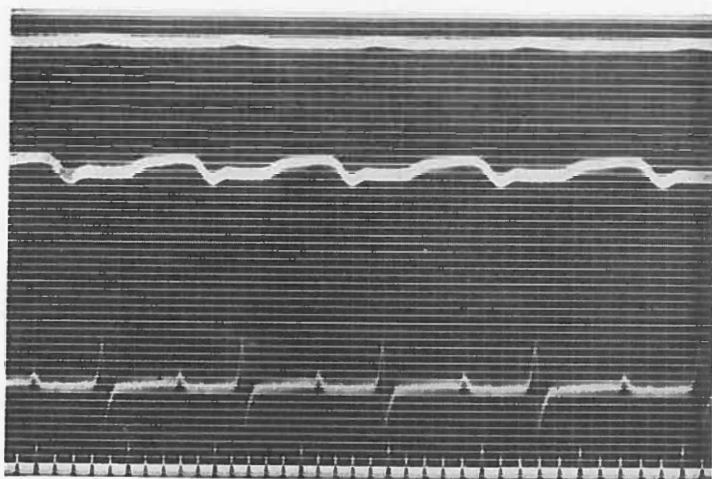


Fig. 31.

Het beeld van vergiftiging 10 min. na inspuiting van Hydrochinine bij de kikker uit de vorige fig.

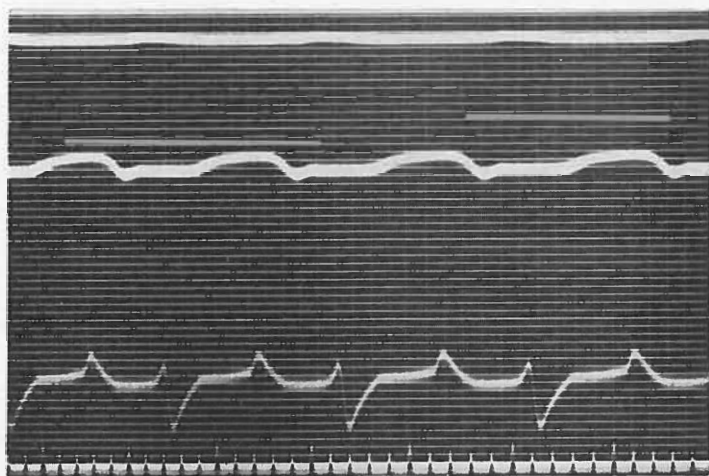


Fig. 32.

Het electrogram 15 min. na de inspuiting.

HYDROCHINIDINE.

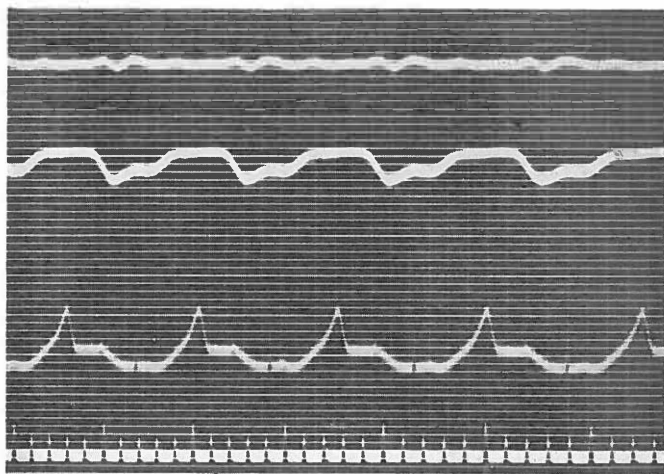


Fig. 33.

Normale curve van een kikker van 23 gram.

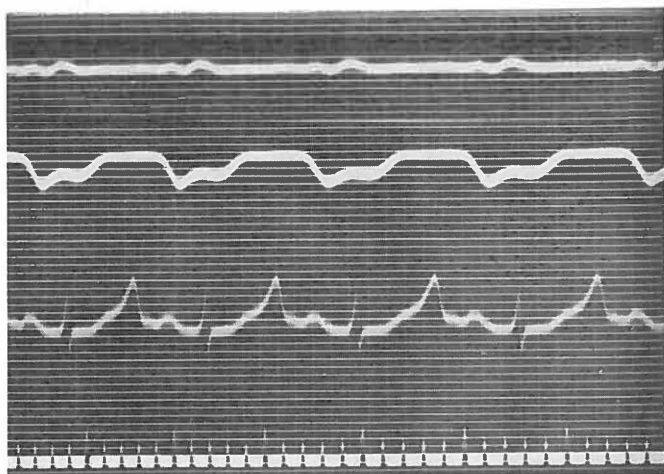


Fig. 34.

Het electrocardiogram van de kikker uit fig. 33 5 min. na inspuiting van Hydrochinidine, 1 mgr. per 1 gr. kikker.

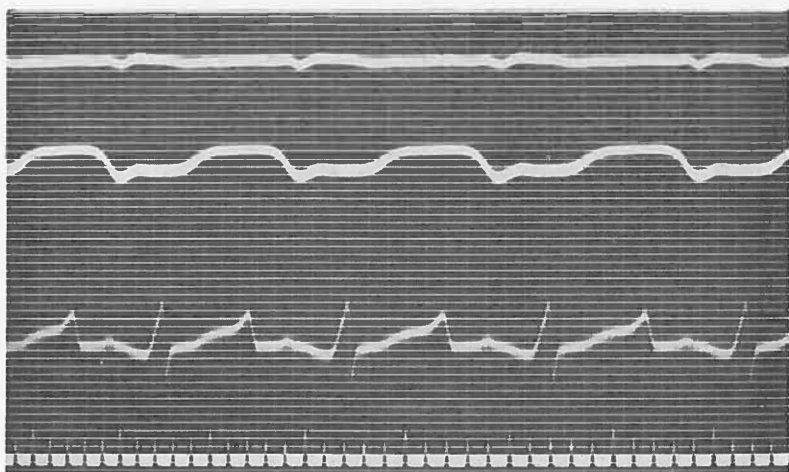


Fig. 35.

Het electr. cardiogram van de kikker uit fig. 33 10 min. na inspuiting van Hydrochinidine. 1 mgr. per 1 gr. kikker.

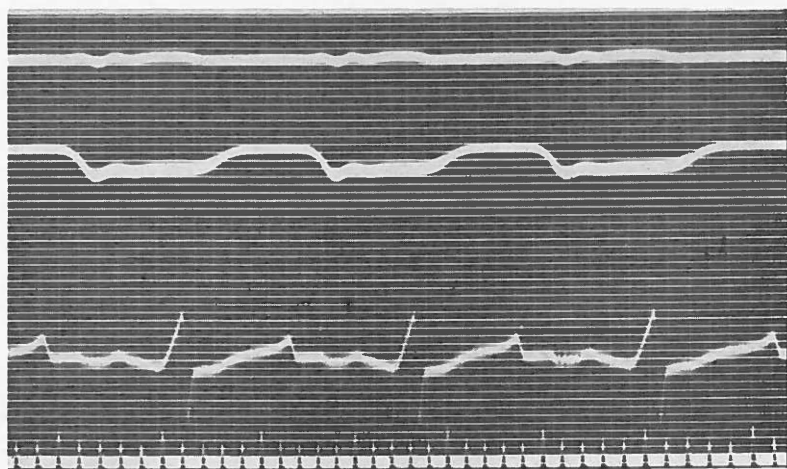


Fig. 36.

Het electr. cardiogram van de kikker uit fig. 33 15 min. na inspuiting. Sterke verbreeding van de R-uitslag te zien.

CHINIDINUM PUR.

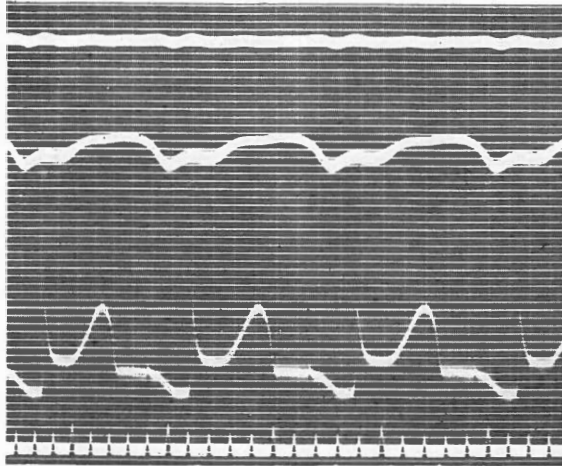


Fig. 37.

Een min of meer monofasische curve bij een
kikker voor de inspuiting.

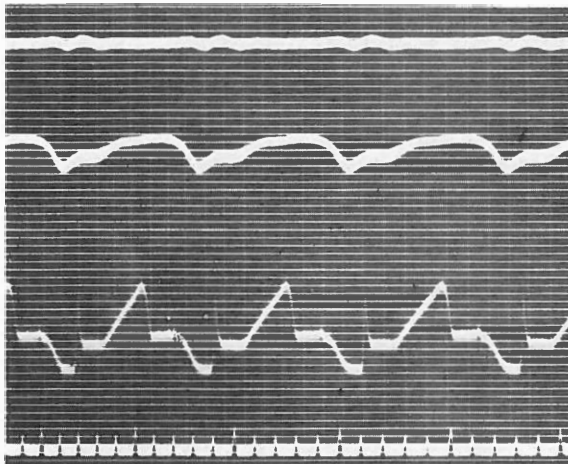


Fig. 38.

Het electrogram van de kikker uit vorige fig., 5 min.
na inspuiting van chinidinum pur.

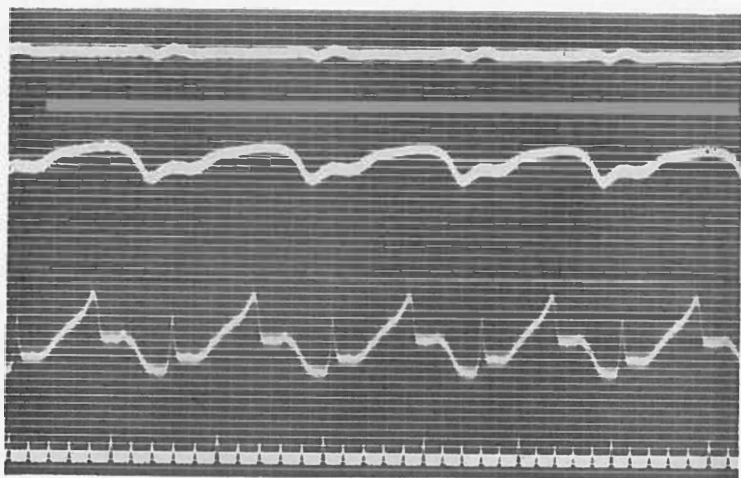


Fig. 39.

Het electrogram van de kikker uit vorige fig. 10 min. na inspuiting van chinidinum pur.

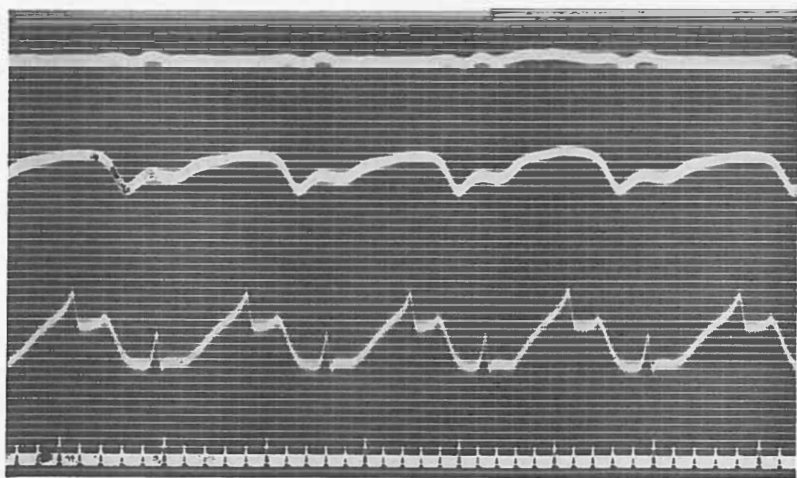


Fig. 40.

Het electrogram van de kikker uit vorige fig. 15 min. na inspuiting van chinidinum pur.

SAMENVATTING.

De china-alkaloiden: chinine, hydrochinine, chinidinum purissimum en hydrochinidine werden in hun werking op het hart onderzocht en de antifibrilleerende werking ervan nagegaan.

Op grond van de literatuurstudie over het wezen van boezemfibrilleeren en na bespreking van de polemieken betreffende elke theorie werd geconcludeerd, dat DE BOER's theorie, welke een circuleerende contractiegolf aanneemt, die zich „hortend en stootend” door de spier voortbeweegt, als de meest waarschijnlijke moet worden aangenomen.

De verlenging van den duur van het refractair-stadium voor chininum purissimum, Hydrochininum, chinidinum purissimum en Hydrochinidinum werd bij het kikkerhart in situ bepaald.

De verlenging in een half uur werd in procenten uitgedrukt. Dit bedroeg gemiddeld voor chininum purissimum 86%, voor Hydrochininum 154 $\frac{2}{3}$ %, voor chinidinum purissimum 77 $\frac{1}{2}$ % en voor hydrochinidinum 188 $\frac{2}{3}$ %.

De hydro-verbindingen gaven een veel sterkere verlenging.

Tevens werd voor elke stof een frequentievermindering gevonden en eveneens in procenten uitgedrukt. Voor chininum purissimum was er een gemiddelde vermindering van 63.5%, voor Hydrochininum van 64.7% en voor chinidinum purissimum en Hydrochinidinum respectievelijk 42.6% en 52.9%.

Vermindering van de prikkelbaarheid werd gevonden voor chinidinum purum en Hydrochinidinum. Deze was veel geringer voor hydrochininum, terwijl de prikkelbaarheid in verloop van de vergiftiging met chininum practisch niet veranderde.

De vondst van VAN DONGEN EN SANCHES, dat chinidinum purissimum het refractair-stadium niet zou verlengen, kon uit deze proevenreeks niet bevestigd worden.

Daarna werden de vier stoffen bij het experimenteel opgewekte boezemfibrilleeren op hun antifibrilleerende werking onderzocht.

Telkens na inspuiting van 5 mgr. van de te onderzoeken stof per kilogram lichaamsgewicht van de kat werd de drempelwaarde gezocht, waarbij nog fibrilleeren ontstond, en waarbij nog nafibrilleeren optrad; dit zoowel voor den rechter als voor den

linker boezem. Voor elke stof werd het gemiddelde genomen van de minimum doses, waarbij geen nafibrilleeren optrad en die waarbij geen fibrilleeren meer was te krijgen.

De uitkomsten waren als volgt:

	Rechter boezem		Linker boezem	
	Gem. v. min. doses, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen fibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen nafibrilleeren optreedt	Gem. v. min. doses, waarbij geen fibrilleeren optreedt
Hydrochinine	27.3	43.3	37.5	51.3
Chinine	21.3	35.3	30.7	38
Hydrochinidine	18.4	22.8	23	27
Chinidium pur.	15	23.2	20.4	25.4

Chinidium purissimum blijkt de antifibrilleerende werking het meest te bezitten. Ook Hydrochinidine had een goede antifibrilleerende werking. De meeningen van HOLTkamp en van SANCHES, dat aan de werking van de daarin aanwezige hydroverbindingen, hydrochinine en hydrochinidine, waarvoor ze zeer goede antifibrilleerende eigenschappen vonden, het effect van de chinine en chinidinebehandeling moest worden toegeschreven, kan ik niet deelen.

De vondst van SANCHES, dat chinidium purissimum in het geheel geen antifibrilleerende werking zou hebben is door mijn proevenreeks geheel weerlegd.

Doordat chinidium purissimum heel goed antifibrilleerend werkt, maar het refractairstadium in verhouding tot de andere stoffen het minst verlengt, terwijl voor deze stof ook de frequentievermindering het geringst was, dacht men de antifibrilleerende werking te kunnen toeschrijven aan de verlenging van den relatieven duur van het refractair-stadium, dit is, de verhouding tusschen den duur van het refractair-stadium en den duur van de sinusperiode.

Een grooter worden van den relatieven duur van het refractair-stadium heeft onder anderen tot gevolg een vermindering van de snelheid der prikkelgeleiding. Deze vermindering is te concluderen uit het breeder worden van den R-uitslag in het electrocardiogram.

Bij een volgende proevenreeks werden in het verloop van de vergiftiging van een kikkerhart met elk der vier stoffen de electrogrammen volgens de directe afleiding opgenomen.

De toename van den duur van den R-uitslag was 15 min. na de inspuiting aldus:

	voor chinine	Hydro- chinine	chinidine	Hydro- chinidine
I. Beginduur v/d R-uitslag: na 15 minuten:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{3}{10}$ sec.
II. Beginduur v/d R-uitslag: na 15 minuten:	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.
III. Beginduur v/d R-uitslag: na 15 minuten:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{2}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{3}{20}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.
IV. Beginduur v/d R-uitslag: na 15 minuten:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{2}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.
V. Beginduur v/d R-uitslag: na 15 minuten:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{2}{15}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.
VI. Beginduur v/d R-uitslag: na 15 minuten:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{3}{20}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.

Voor Chinidinum purissimum en Hydrochinidinum is de vermeerdering van de breedte van den R-uitslag dus meer dan voor de beide andere stoffen.

Dit is dus een aanwijzing, dat de verklaring van de anti-fibrillerende werking gezocht moet worden in de toename van den relatieven duur van het refractair-stadium. Een nader onderzoek in dezen is echter nog noodig.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Chinealkaloiden: Chininum, Hydrochininum, Chinidinum purissimum und Hydrochinidinum wurden auf ihre Wirkung auf das Herz hin untersucht und ihre flimmernwehrenden Eigenschaften beobachtet.

Auf Grund von Literaturstudien über das Wesen des Flimmerns und nach Besprechung der Polemiken betreffs jeder diesbezüglichen Theorie wurde gefolgert, dass die Theorie von DE BOER, nach welcher sich eine kreisende Kontraktionswelle ruckweise durch die Muskel fortbewegt, als die wahrscheinlichste angenommen werden müsse.

Die Zunahme des Refraktärstadiums für Chininum purissimum, Hydrochininum, chinidinum purissimum und Hydrochinidinum wurde am Froschherzen in situ ermittelt.

Die halbstündige Zunahme wurde prozentisch angegeben. Sie belief sich durchschnittlich für Chininum purissimum auf 86%, für Hydrochininum auf $154\frac{2}{3}\%$, für Chinidinum purissimum auf $77\frac{1}{2}\%$ und für Hydrochinidinum auf $188\frac{2}{3}\%$.

Wir sehen für die Hydro-verbindungen also eine viel stärkere Zunahme.

Überdies wurde für jede der erwähnten Substanzen eine Frequenzabnahme gefunden und prozentisch angegeben. Chininum purissimum ergab eine durchschnittliche Frequenzabnahme von 63.5%, Hydrochininum von 64.7%, Chinidinum purissimum und Hydrochinidinum bzw. 42.6% und 52.9%.

Nach Vergiftung mit Chinidinum purissimum und Hydrochinidinum wurde eine Abnahme der Reizbarkeit festgestellt. Diese war für Hydrochininum viel geringer, während sich die Reizbarkeit nach Vergiftung mit Chininum fast nicht änderte.

Der Fund von VAN DONGEN und SANCHES, als würde Chinidinum purissimum das Refraktärstadium nicht verlängern, konnte durch diese Experimente nicht bestätigt werden.

Auch wurden die vier Substanzen beim experimentellen Vorhofflimmern auf ihre flimmernwehrenden Eigenschaften hin untersucht. Jedesmal wurde nach Einspritzen von 5 mgr. der zu untersuchenden Substanzen pro kgr. Körpergewicht der Katze der

Schwellenwert gesucht, wo noch Flimmern und Nachflimmern auftrat; dies sowohl für den rechten wie für den linken Vorhof.

Für jede Substanz wurde die durchschnittliche Minimumdosis genommen, bei der kein Nachflimmern und die, bei der kein Flimmern entstand.

Die Ergebnisse waren:

	Rechter Vorhof		Linker Vorhof	
	Durchschn. min. Doses, bei denen kein Nachflimmern auftritt	Durchschn. min. Doses, wobei kein Flimmern auftritt	Durchschn. min. Doses, wobei kein Nachflimmern auftritt	Durchschn. min. Doses, wobei kein Flimmern auftritt
Hydrochininum	27.3	43.3	37.5	51.3
Chininum	21.3	35.3	30.7	38
Hydrochinidinum	18.4	22.8	23	27
Chinidinum	15	23.2	20.4	25.4

Es ergab sich, dass Chinidinum purissimum die grösste flimmernwehrende Wirkung besitzt. Die Ansicht der Herren HOLTkamp und SANCHES, dass der Effekt der Chininum- und Chinidinumbehandlung auf die Wirkung der Hydroverbindungen, des Hydrochininum und des Hydrochinidinum zurückzuführen sei, für welche Stoffe sie sehr gute flimmernwehrende Eigenschaften entdeckt haben sollen, kann ich nicht teilen.

Die Entdeckung des Herrn SANCHES, dass Chinidinum purissimum überhaupt keine flimmernwehrende Wirkung haben sollte, ist durch meine Versuche gründlich widerlegt worden.

Da Chinidinum purissimum vortrefflich flimmernwehrend wirkt, das Refraktärstadium im Vergleich mit den andern erwähnten Substanzen aber am wenigsten verlängert und da für dieses Chinidinum purissimum auch die Frequenzabnahme geringer ist als für die andern Stoffe, glaubte man die flimmernwehrende Wirkung auf die Verlängerung der relativen Dauer des Refraktärstadiums, d.h. auf das Verhältnis zwischen der Dauer des Refraktärstadiums und der Sinusperiode zurückführen zu können.

Zunahme der relativen Dauer des Refraktärstadiums hat u.a. Abnahme der Reizleitungsgeschwindigkeit zur Folge. Diese Abnahme wird aus dem breiter werdenden R-Ausschlag im Elektrokardiogramm gefolgert.

Bei einer dann folgenden Reihe von Versuchen wurden im Verlauf der Vergiftung eines Froschherzens mit jeder der vier Stoffe die Elektrogramme nach der direkten Ableitung aufgenommen.

Die Dauerzunahme des R-Ausschlages war 15 Minuten nach der Einspritzung folgende:

	Für Chininum	Hydro- chininum	Chinidinum	Hydrochi- nidinum
I. Anfangsdauer des R-Ausschlags: nach 15 Minuten:	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{15}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.
II. Anfangsdauer des R-Ausschlags: nach 15 Minuten:	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{1}{15}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{15}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{5}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{5}$ Sek.
III. Anfangsdauer des R-Ausschlags: nach 15 Minuten:	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{15}$ Sek.	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{2}{15}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{3}{20}$ Sek.	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{1}{5}$ Sek.
IV. Anfangsdauer des R-Ausschlags: nach 15 Minuten:	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{15}$ Sek.	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{2}{15}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.
V. Anfangsdauer des R-Ausschlags: nach 15 Minuten:	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{2}{15}$ Sek.	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{5}$ Sek.	$\frac{1}{15}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.
VI. Anfangsdauer des R-Ausschlags: nach 15 Minuten:	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{3}{20}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{10}$ Sek.	$\frac{1}{20}$ Sek. $\frac{1}{5}$ Sek.

Für Chinidinum purissimum und Hydrochinidinum ist die Dauerzunahme des R-Ausschlages also grösser als für die beiden andern Substanzen.

Dies ist also eine Andeutung, dass die Erklärung der flimmern-
wehrenden Wirkung in der Zunahme der relativen Dauer des
Refraktärstadiums zu suchen sei. Eine eingehendere Untersuchung
wäre hier aber noch erforderlich.

SUMMARY.

The quinic alkaloids: quinine, hydro-quinine, quinidinum purissimum and hydro-quinidine were examined as to their effects on the heart and their anti-fibrillating activity.

The conclusion that DE BOER's theory, according to which a circulating contraction-wave moves on through the muscle "by fits and starts", must be admitted as the most probable, was founded on the study of the literature on the nature of auricular fibrillation and arrived at after the discussion of the polemics concerning each theory.

The extension of the duration of the refractive stage for quininum purissimum, hydro-quininum, quinidinum purissimum and hydro-quinidine was determined at a frog's heart in its original position.

The increase in half an hour was stated in %. For quininum purissimum the average amounted to 86%, for hydro-quininum to $154\frac{2}{3}\%$, for quinidine purissimum to $77\frac{1}{2}\%$ and for hydro-quinidine to $188\frac{2}{3}\%$. Consequently, for the hydro-combinations a much higher increase. At the same time a decrease in the frequency was found for each substance, which was also stated in %. For quininum purissimum an average decrease of 63.5% was found, for hydroquininum 64.7% and for quinidinum purissimum and hydroquinidine 42.6% and 52.9% respectively.

Decrease of irritability was found with quinidinum purum and hydro-quinidine. It was much less with hydro-quininum, whereas, practically speaking, the irritability in the course of the intoxication with quininum did not change.

The discovery of VAN DONGEN and SANCHES, according to which quinidinum purissimum does not extend the duration of the refractive stage, could find no confirmation in this series of experiments. After this, during the auricular fibrillation that had been experimentally actuated, the four substances were examined with regard to their anti-fibrillating activity.

Each time, after an injection of 5 mgr. of the substance under examination per 1000 gr. live weight of the cat, the threshold-value was found with which fibrillation still appeared and which still allowed of post-fibrillation, for both the right as well as the left

auricle. For each substance the average was taken of the minimum doses with which no post-fibrillation appeared and that which did not allow of any fibrillation.

The results were as follows:

	Right Auricle		Left Auricle	
	Average of minim. doses with which no post-fibrillation appears	Average of minim. doses with which no fibrillation appears	Average of minim. doses with which no post-fibrillation appears	Average of minim. doses with which no fibrillation appears
Hydro-quinine	27.3	43.3	37.5	51.3
Quinine	21.3	35.3	30.7	38
Hydro-quinidine	18.4	22.8	23	27
Quinidine pur.	15	23.2	20.4	25.4

Quinidinum purissimum appears to have the greatest anti-fibrillating activity. Also hydro-quinidine had a good anti-fibrillating activity. I do not share the opinion of HOLTkamp and SANCHES, according to whom the results of the quinine and the quinidine-treatments ought to be ascribed to the activity of the hydro-combinations, hydro-quinine and hydro-quinidine, which they found to possess very good anti-fibrillating properties.

The discovery of SANCHES, according to which quinidinum purissimum is said to possess no anti-fibrillating activity at all, has been refuted by this series of experiments of mine.

It has been supposed that the anti-fibrillating activity of quinidinum purissimum might be ascribed to the extension of the relative duration of the refractive stage, i.e. the relation between the duration of the refractive stage and the duration of the sine-period, because quinidinum purissimum has a very good anti-fibrillating activity and at the same time the smallest decrease of the frequency, whereas the extension of the refractive stage is slightest in comparison with other substances.

One of the consequences of an extension of the relative duration of the refractive stage is a decrease in the rate of the stimulus-duct. This decrease may be concluded from the widening of the R-deflection in the electro-cardiogram.

During a following series of experiments the electrograms of each of the four substances were determined in the course of the intoxication of a frog's heart after the direct deductional method. 15 minutes after the injection the extension of the duration of the R-deflection was as follows:

	Quinine	Hydro-quinine	Quinidine	Hydro-quinidine
I. Initial duration of R-deflection: after 15 minutes:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{3}{10}$ sec.
II. Initial duration of R-deflection: after 15 minutes:	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.
III. Init. duration of R-deflection: after 15 minutes:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{2}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{3}{20}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.
IV. Init. duration of R-deflection: after 15 minutes:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{15}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{2}{15}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.
V. Init. duration of R-deflection: after 15 minutes:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{2}{15}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.	$\frac{1}{15}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.
VI. Init. duration of R-deflection: after 15 minutes:	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{3}{20}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{10}$ sec.	$\frac{1}{20}$ sec. $\frac{1}{5}$ sec.

For Quinidinum purissimum and Hydro-quinidine the increase of the width of the R-deflection is greater than for the two other substances.

Consequently, this is an indication that the explanation of the anti-fibrillating activity ought to be found in the extension of the relative duration of the refractive stage. Further research into this matter will, however, still be necessary.

LITERATUURLIJST.

- BODEN, E. und E. NEUKIRCH. Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Herzwirkung des Chinidins. Deutsche Archiv für Klinische Medizin Bd. 136, 1921.
- BOEKELMAN, A. J. De werking van geneesmiddelen bij den onregelmatigen pols. Diss. Utrecht 1925.
- BOER, S. DE. Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns. Ergebnisse der Physiologie 21, 1923.
- Über die Wirkung von chinin bei Vorhofflimmern. Ein therap. paradoxon. Archiv für Pathologie und Pharmakologie Bd. 94, 1922.
 - Die neuen Theorien über Flimmern und Flattern (gehäufte Extrasystolie). Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 203, 1924.
 - Die neuen Flimmer- und Flattertheorien. Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin Bd. XL, 1924.
 - Over de werking van chinine bij boezemfibrilleeren. Een therapeutisch paradoxon. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1922, Ia.
 - Die Phys. Grundlage und Klinik des unregelmässigen Herzschlages. Ergebnisse der inneren Klinik und Kinderheilkunde Bd. 29.
 - Kammerflimmern bei totalem Herzblock und die Wirkung von chinidin oder chinin-präparaten bei totalem Herzblock. Zeitschrift für Kreislaufforschung XIX, 1927.
 - Vergleichende Physiologie des Herzens von Evertebraten. 1 Untersuchungen bei Maja verrucosa. Zeitschrift für Vergleichende Physiologie Bd. 7, 1928.
 - Vergleichende Physiologie des Herzens von Evertebraten. 2 Gehäufte Extrasystolie und Flimmern. Archivio di Scienze Biologiche XII, 1928.
 - Pathologische Phys. en Pharm. van den onregelmatigen Hartslag. Wolters. Groningen 1935.
 - Het Electrocardiogram. Geneeskundige bladen uit kliniek en laboratorium, 1935.
 - Das Elektrokardiogram. 2 Gleichzeitige direkte und indirekte Ableitung des Elektrokardiogramms mittels zweier Saitengalvanometer bei Fröschen nach Vergiftung mit Digitalis. Zeitschrift für Kreislaufforschung 1935.
- Boer, S. DE and H. H. J. HOLTkamp. The effect of medicines on auricular fibrillation. I Kon. Akademie van Wetenschappen. 1936.
- BOER, S. DE und A. BROUWER. Die Wirkung von Hydrochinin, Hydrochinidin, Chininum purissimum und Chinidinum purissimum auf die Frequenz und die Dauer des Refractärstadiums des Herzens. Zeitschrift für Kreislaufforschung 29 Jahrg. Heft 2. S. 52. 1937.
- The action of medicines on auricular fibrillation II. The action of hydroquinidine, quinidinum purissimum, hydroquinine and quininum purissimum on auricular fibrillation. Kon. Akademie van Wetenschappen 1937.

- Boer, S. DE. On the Nature of Fibrillation. *Cardiologia* 1939.
- L'extrasytolie en rapport avec la théorie des ondes de contraction circulantes. *Société Belge de Cardiologie* 1938.
- Die Folgen der Extrareizung für das Elektrogramm des Froschherzens. *Zeitschrift für Biologie*. Bd. 65, 1915.
- BRAUN, L. und B. SAMET. Studien über Herzkammerflimmern. *Archiv für Pathologie und Pharmakologie*. Bd. 159, 1931.
- DESCHAMÉ. La médication Quinique et quinidique du coeur. Thèse, Paris 1922.
- DONGEN, K. VAN. Het hartwoelen en de beïnvloeding ervan door eenige geneesmiddelen. Dissertatie, Utrecht 1935.
- DONGEN, K. VAN und A. J. R. SANCHES. The action of some quinine derivatives on fibrillation of the heart. *Arch. internat. Pharmacodynamie* Bd. 55, 1937.
- FRIEDBERG, CHARLES K. und BERTRAN LEVINSON. Untersuchungen über die Chlorbarium Tachycardie und ihre Beeinflussung, durch Kohlensäure und chinin. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*. Bd. 78, 1931.
- FREY, W. Chinidin zur Bekämpfung der absoluten Herzunregelmässigkeit (Vorhofflimmern). *Deutsche Arch. für Klin. med.* Bd. 136. 1921.
- GRANT, R. T. and C. ILIESCU. Comparison of the action of quinidine with other cinchona-alkaloids in auricular fibrillation. *Heart* 1921—'22.
- HABERLANDT, L. Zur Entstehung des Herzflimmern. *Zeitschr. für Biologie*. Bd. 66, 1916.
- HEDBOM, KARL. Einwirkung verschiedenen Stoffe an den isolierte Säugetierherz. *Scandin. Archiv für Physiologie* Bd. 9, 1899.
- HECHT und ROTHBERGER. Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Chininwirkung bei Herzflimmern. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin* 1919.
- HOFMAN, F. B. Die Wirkung einiger anorganische Salze und des Chinins auf die Tätigkeit des Säugetier herzens. *Zeitschrift für Biologie* LXVI, 1916.
- Über Vorhofflimmern und seine Unterdrückung durch chinidin. *Zeitschrift für Biologie* B. LXXI, 1920.
- HOLTKAMP, H. H. J. De invloed van Kina-alkaloiden op experimenteel boezemfibrilleeren. Dissertatie Groningen, 1936.
- JUNKMAN, KARL. Beiträge zur Pharmakologie der Leistung des isolierten Froschherzens. *Archiv für Pathologie und Pharmakologie* B 96, 1923.
- Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Erregbarkeit des Froschherzens. *Archiv für Pathologie und Pharmakologie* B 108, 1925.
- LEWIS, T., A. N. DRURY, A. M. WEDD and C. S. ILIESCU. Observations upon the action of certain drugs upon fibrillation of the auricles. *Heart* 9, 1922.
- MEYER, H. H. und R. GOTTLIEB. Experimentelle Pharmakologie. 8ste Auflage 1933.
- OETTINGER, W. F. VON. The therapeutic agents of the Quinoline Groep. *Heart* 1922.
- OKAMOTO, HAJEME. Studien über die Entstehung von Herzalternans bei Vergiftung mit china-alkaloiden. *Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol.* 4, Bd. 63, 1930.

- Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des chinins, chinidins und ihrer acetylkörper auf das Herzflimmern. Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol. 4, Bd. 63, 1930.
- PELS LEUSDEN, FRIEDRICH. Über die Wirkung kleiner Konzentrationen einigen chinabasen auf das freischlagende Froschherz. Archiv für Pathologie und Pharmakologie Bd. 112, 1926.
- SANCHES, A. J. R. Onderzoekingen over de werking van eenige china-alkoloiden. Dissertatie, Utrecht 1936.
- SANTESSON, C. G. Über die Wirkung einiger China-alkaloiden auf das isolierten Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 32, 1893.
- SIEMELINK, R. J. De Pharmaco-therapeutische werking van eenige medicamenten op het experimenteele boezemfibrilleeren vergeleken met die van chinidine. Dissertatie Groningen 1937.
- WENCKEBACH und WINTERBERG. Unregelmässige Herztätigkeit. 1927.

